

BMJ Best Practice

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	20
Acompanhamento	29
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	30
Recursos online	33
Nível de evidência	34
Referências	35
Imagens	37
Aviso legal	38

Resumo

- ♦ A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é definida como hiponatremia euvolêmica e hipotônica secundária à disfunção da excreção de água livre, geralmente com a liberação do excesso de arginina-vasopressina (AVP).
- ♦ Sintomas neurológicos graves, como estado mental alterado, convulsão e coma podem resultar da SIHAD e são sempre tratados com solução salina hipertônica, com monitoramento contínuo para evitar a correção excessiva do sódio sérico.
- ♦ A mielinólise pontina central (síndrome de desmielinização osmótica) pode ocorrer com a rápida correção do sódio sérico em excesso de 12 mmol/L/dia (12 mEq/L/dia).
- ♦ Os antagonistas do receptor da vasopressina (vaptans) são uma nova classe de medicamentos que competem com o hormônio antidiurético AVP pela ligação no receptor da vasopressina, permitindo a excreção de água livre.

Definição

A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é caracterizada por hiponatremia hipotônica, urina concentrada e um estado euvolêmico. A disfunção da excreção de água livre é causada pelo aumento da liberação de arginina-vasopressina (AVP ou hormônio antidiurético). A pseudo-hiponatremia devida a hiperglicemia, hiperlipidemia ou hiperproteinemia deve ser descartada primeiro. A fim de diagnosticar a SIHAD, devem ser descartadas as seguintes condições: insuficiência renal, insuficiência adrenal e liberação apropriada de AVP secundária à depleção de volume extracelular (hipovolemia em virtude de perda gastrointestinal ou renal) ou depleção de volume intravascular (hipervolemia em virtude de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática ou síndrome nefrótica).

Epidemiologia

A hiponatremia (Na sérico <135 mmol/L ou <135 mEq/L) é normalmente encontrada no ambiente hospitalar agudo. Foi relatado que ela ocorre em 15% a 22% dos pacientes hospitalizados e em 7% dos pacientes ambulatoriais. A hiponatremia moderadamente grave (Na sérico <130 mmol/L ou <130 mEq/L) tem sido observada em 2.5% dos pacientes hospitalizados, dois terços dos quais desenvolvem o distúrbio durante a hospitalização.[3] [4] Um estudo prospectivo constatou que, em pacientes hospitalizados, a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) era a condição clínica mais observada em pacientes hospitalizados por hiponatremia (Na sérico <130 mmol/L ou <130 mEq/L).[3] Um estudo de um grupo com mais de 120,000 pacientes em ambientes hospitalares de urgência e ambulatoriais constatou que 42.6% dos pacientes do ambiente de urgência tinham Na sérico <136 mmol/L (<136 mEq/L), 6.2% <126 mmol/L (<126 mEq/L) e 1.2% <116 mmol/L (<116 mEq/L).[5] A incidência de hiponatremia também é alta (18%) entre os pacientes de instituições asilares.[4] A incidência/prevalência da SIHAD em particular é menos estudada na literatura. Um relatório com 184 episódios de hiponatremia grave (relatada como ≤ 120 mmol/L [≤ 120 mEq/L]) em hospitais dos EUA e do Reino Unido constatou que, em 21% das pessoas, a condição era de duração aguda e, em 79% dos casos, era crônica. A hiper-hidratação (21%), principalmente iatrogênica, é a principal causa de hiponatremia, enquanto a SIHAD é responsável por 8%.[6]

Etiologia

As possíveis etiologias da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) incluem o aumento da liberação ou da responsividade de arginina-vasopressina (AVP). Elas podem ocorrer devido aos seguintes fatores:

- Medicamentos: vários medicamentos foram associados ao aumento da liberação de AVP ou à melhora do potencial de AVP, incluindo inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), amiodarona, carbamazepina, clorpromazina, amitriptilina, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e muitos agentes quimioterápicos, como ciclofosfamida, vincristina e vimblastina.
- Processos pulmonares: incluindo infecções e cânceres pulmonares, especialmente câncer pulmonar de células pequenas.
- Malignidade: incluindo cânceres pulmonares, gastrointestinais ou geniturinários; linfomas; ou sarcomas.
- Distúrbios do sistema nervoso central (SNC): incluindo infecções do SNC, trauma cerebral, hemorragia, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e porfiria aguda intermitente.

- Outros estímulos para liberação de AVP: como anestesia e estado pós-operatório, náuseas, vômitos, dor e exercícios de resistência.
- Síndrome nefrogênica de antidiurese inapropriada ou pseudo-SIHAD. Ocorre devido a mutações de ganho de função no receptor da vasopressina 2 (V2), que é essencialmente ativo. Isso inicia a fixação do receptor aquaporina-2 na membrana apical das células do duto coletor cortical e da permeabilidade de água livre, devido aos níveis baixos e relevantes de AVP sérico.[2]

Outros mecanismos propostos, mas não confirmados incluem:

- A presença de uma substância antidiurética desconhecida (diferente de AVP) que estimula o receptor de AVP V2.[1]
- Defeito pós-receptor de AVP V2. A atividade do canal de aquaporina-2 é indevidamente estimulada para reduzir o receptor de AVP V2. Isso pode acontecer devido à estimulação intracelular ou à disfunção do próprio canal de aquaporina-2.[1]

Fisiopatologia

A arginina-vasopressina (AVP; ou hormônio antidiurético) é produzida no hipotálamo e enviada à hipófise posterior para liberação na circulação sistêmica.

A secreção de AVP é mediada por diversos mecanismos. A pressão osmótica é o estímulo mais sensível e importante para a liberação de AVP e é mediada por osmorreceptores no hipotálamo. A concentração de sódio influencia muito a pressão osmótica. Uma diminuição na osmolalidade, mínima de 1% a 2%, suprime rapidamente a secreção de AVP e induz à diurese de água livre.[7]

A redução da pressão arterial também estimula a liberação de AVP, mas normalmente deve haver uma redução significativa de 10% a 20%, conforme detectado por barorreceptores no átrio esquerdo e na aorta. Parece que a pressão arterial provoca a liberação de AVP ao diminuir o ponto de referência do sistema de regulação osmótica.[7] Outros estímulos não osmóticos para a liberação de AVP incluem estresse, náuseas, dor e estimulação vasovagal.

A liberação inapropriada de AVP pode ocorrer com neoplasia, processos pulmonares, distúrbios do sistema nervoso central (SNC) e alguns medicamentos. Geralmente há uma reinicialização concomitante do osmostato que também contribui para o efeito de AVP e hiponatremia. A AVP exerce seu efeito ao estimular o receptor de AVP V2, localizado no lado basolateral da célula principal. Esses receptores também podem ser ativados por outras substâncias antidiuréticas, atualmente não detectadas.[2]

A AVP V2 é um receptor acoplado à proteína G que, quando estimulado, inicia o adenilato ciclase e causa aumento da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) intracelular.[4] A cAMP elevada sinaliza a colocação de canais de aquaporina-2 encapsulados em vesículas na membrana apical da célula principal, facilitando a absorção de água livre no túbulo coletor.

A urina concentrada resultante, junto com a ingestão excessiva de água livre em da qual pode ser excretada, causa hiponatremia.[1] Isso acontece principalmente nos casos de hiponatremia associada a exercícios, quando a ingestão de água em excesso está associada ao aumento da liberação não osmótica de AVP por meio de estresse e dor. O volume extracelular aumenta, e a secreção de renina/aldosterona plasmática é suprimida para causar uma natriurese, agravando ainda mais a hiponatremia.[1]

Classificação

Classificação clinicamente aceita da SIHAD^[1]

Tipo A: liberação desregulada de arginina-vasopressina (AVP). Aproximadamente 30% dos pacientes. Um aumento acentuado nos níveis plasmáticos de AVP que oscilam de uma maneira não relacionada a alterações na osmolaridade/sódio do plasma durante a infusão de solução salina hipertônica.

Tipo B: liberação lenta de AVP. Aproximadamente 30% dos pacientes. Um aumento mais moderado nos níveis plasmáticos de AVP em comparação ao tipo A. A AVP plasmática continua estável durante a infusão de solução salina hipertônica e só aumenta quando os níveis de sódio sérico atingem a faixa normal.

Tipo C: osmostato biológico. Aproximadamente 30% dos pacientes. Baixos níveis de AVP durante o estado hiponatrêmico; no entanto, os níveis de AVP aumentam de modo inapropriado durante a infusão de solução salina hipertônica antes que a hiponatremia seja corrigida.

Tipo D: pseudo-síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). Aproximadamente 10% dos pacientes. AVP baixa ou não detectável. Baixos níveis de AVP durante o estado hiponatrêmico com aparente osmorregulação normal da liberação de AVP. A antidiurese ocorre por meio de um mecanismo alternativo, que é a síndrome nefrogênica de diurese inapropriada (TIES), um distúrbio genético caracterizado pela mutação do tipo ganho de função do receptor da vasopressina 2 (V2).^[2]

Prevenção primária

Várias estratégias para evitar a hiponatremia hospitalar, que geralmente está relacionada à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), incluem evitar fluidos hipotônicos antes de procedimentos cirúrgicos, o controle das náuseas e da dor, e o monitoramento contínuo dos pacientes adultos mais velhos e daqueles que tomam medicamentos para a SIHAD.

Rastreamento

Não há evidências disponíveis para dar suporte ao rastreamento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). No entanto, os grupos de alto risco, como adultos mais velhos, pessoas que tomam medicamentos desencadeantes e pacientes pós-operatórios, seriam indiscutivelmente beneficiados com a medição dos níveis basais de sódio sérico. Isso deve ser verificado anualmente nos pacientes mais velhos e antes e depois de cirurgias em pacientes ambulatoriais e hospitalizados, principalmente se forem administrados fluidos hipotônicos, e 1 a 2 semanas após o início de um medicamento desencadeante. Se forem iniciados medicamentos antidepressivos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) em particular e especialmente em grupos de alto risco, o paciente apresenta mais risco de desenvolver hiponatremia nos primeiros 3 meses de tratamento. Os eletrólitos devem ser monitorados rigorosamente durante esse período.^[13]

Prevenção secundária

Os pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) devem ser monitorados com perfis bioquímicos e responder a perguntas específicas sobre os sinais e sintomas da hiponatremia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 76 anos desabrigado chega ao pronto-socorro depois de ser encontrado pela polícia desorientado nas ruas no final de agosto. O paciente não dá muitas informações sobre sua história, mas admite ter tosse contínua com escarro produtivo, sudorese noturna/calafrios e dispneia leve. Ele chega a ter uma convulsão. Os sinais vitais demonstram uma temperatura elevada de 38.7 °C (101.7 °F), uma frequência respiratória de 26 respirações por minuto, 94% de saturação de oxigênio (em 3 L de O₂), e 87 bpm de pulso, sem evidência de hipotensão ortostática. O exame físico demonstra um homem desnutrido e desalinhado em estado pós-ictal. Não há nenhum sinal de lesão no corpo. Os estertores podem ser ouvidos na base do pulmão direito. A investigação laboratorial demonstra sódio sérico de 120 mmol/L (120 mEq/L), creatinina sérica de 88 micromoles/L (1.0 mg/dL) e análises negativas de bebidas alcoólicas e toxicologia. A radiografia torácica demonstra um infiltrado grande no pulmão inferior direito, condizente com infecção ou abscesso pulmonar.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é uma condição identificada principalmente por níveis anormais de sódio sérico em exames laboratoriais, com manifestações variáveis em termos de história e exame físico. Os perfis bioquímicos são obtidos com frequência em qualquer consulta clínica ou no pronto-socorro e a hiponatremia é diagnosticada conforme necessário. Isso exige investigações adicionais sobre a etiologia da hiponatremia, com a SIHAD sendo a etiologia mais comum.^[9]

Fatores de risco

Os fatores de risco mais associados à SIHAD incluem idade avançada (>50 anos), residentes de instituições asilares, a presença de um estado pós-operatório, a presença de doenças pulmonares (por exemplo, pneumonia), neoplasia, doença ou trauma do sistema nervoso central (SNC), medicamento associado à indução da SIHAD e história de exercícios de resistência.

História

Os pontos-chave a serem investigados na história incluem sintomas e sinais de edema cerebral, como náuseas, vômitos, cefaleia, estado mental alterado, convulsão e, o mais alarmante, coma. Esses sinais podem alertar o médico para a possibilidade de disfunção do SNC induzida por hiponatremia. É fundamental observar a duração desses sintomas, caso estejam presentes.

Exame físico

Não existe nenhum achado de exame físico definitivo que apoie o diagnóstico de SIHAD; no entanto, um paciente pode demonstrar sinais de edema cerebral, incluindo alterações no estado mental, aumento da sonolência ou coma. O paciente parece estar euvolêmico. Os sinais físicos de hiper ou hipovolemia falam contra a SIHAD.

Os sinais de hipovolemia incluem:

- Taquicardia

- Ortostase
- Membranas mucosas ressecadas
- Turgor cutâneo diminuído.

Os sinais de hipervolemia podem ocorrer em decorrência de:

- Cirrose (por exemplo, ascite ou edema dos membros inferiores)
- Insuficiência cardíaca congestiva (por exemplo, ortopneia, dispneia paroxística noturna ou edema dos membros inferiores)
- Nefrose (por exemplo, anasarca ou edema dos membros inferiores).

Também deve haver ausência de achados físicos condizentes com insuficiência adrenal ou hipotireoidismo.

Investigações

Os exames laboratoriais são usados para confirmar os seguintes critérios de diagnóstico:

- Hiponatremia hipotônica: baixo sódio sérico e osmolalidade
- Hiponatremia euvolêmica: alto sódio urinário, excreção fracionada de sódio e ureia; baixos níveis de ureia e ácido úrico sérico
- Urina relativamente concentrada: osmolalidade urinária elevada enquanto que o sódio sérico e a osmolalidade estão baixos
- Exclusão de endocrinopatia: níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e cortisol para descartar o hipotireoidismo e a doença de Addison, ambos causadores de hiponatremia euvolêmica.

As investigações adicionais incluem uma prova terapêutica com infusão de soro fisiológico. Ela é realizada somente em pacientes com suspeita de depleção de volume e não deve ser usada em pacientes hiponatremicos sintomáticos. Na SIHAD, o nível de sódio sérico não melhora depois da administração de uma infusão de soro fisiológico (1-2 L de soro fisiológico).

Raramente o nível de arginina-vasopressina (AVP) plasmática pode ser medido. Esse exame talvez não esteja prontamente disponível e é indicado somente em pacientes com resultados laboratoriais inconclusivos ou na ausência de etiologias da SIHAD.

Fatores de risco

Fortes

idade >50 anos

- Após o ajuste para sexo, constatou-se que o aumento da idade está associado de forma independente à hiponatremia.^[5]
- Nenhum mecanismo foi delineado, mas a capacidade de excreção de água é cada vez mais afetada com o envelhecimento dos pacientes.
- Muitos idosos também são tratados com medicamentos associados à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), incluindo inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

doenças pulmonares (por exemplo, pneumonia)

- Um estudo constatou que 23% dos 71 pacientes com pneumonia e bacteremia por *Streptococcus pneumoniae* apresentavam um nível de sódio sérico <135 mmol/L (<135 mEq/L).^[5]
- A liberação inapropriada de arginina-vasopressina (AVP) sinalizada pelo processo pulmonar associada a restabelecimento do osmótico para a secreção de AVP são mecanismos prováveis.

residentes de instituições asilares

- Constatou-se que aproximadamente 18% dos residentes de instituições asilares têm níveis de sódio sérico ≤ 135 mmol/L (≤ 135 mEq/L), em comparação com 8% dos pacientes ambulatoriais de mesma idade.^[8]
- Juntamente com a capacidade prejudicada de excreção de água decorrente da idade avançada, muitos pacientes também recebem fluidos hipotônicos ou dietas hipossódicas e por sondas alimentares.

neoplasias malignas

- Normalmente neoplasia pulmonar (em especial câncer pulmonar de células pequenas), neoplasia gastrointestinal ou geniturinária, linfoma ou sarcoma.

medicamento associado à indução da SIHAD

- Os medicamentos que estão associados ao desenvolvimento da SIHAD incluem ISRSs, amiodarona, carbamazepina, clorpromazina, amitriptilina, AINEs e agentes quimioterápicos.

distúrbio do sistema nervoso central (SNC)

- Infecção do SNC, massas cerebrais, trauma cerebral ou acidente vascular cerebral (AVC).

Fracos**estado pós-operatório**

- Constatou-se que aproximadamente 4.4% dos pacientes pós-operatórios desenvolveram a liberação não osmótica de AVP e uma hiponatremia associada, geralmente complicada com a administração de fluidos hipotônicos.^[5]
- Mais comum após o transplante de órgãos e cirurgia cardiovascular, gastrointestinal ou trauma. Mecanismo desconhecido, mas possivelmente mediado por dor pós-operatória e náuseas.

exercício de resistência

- A ingestão em excesso de líquidos é a causa principal.
- A AVP elevada tem sido observada em alguns casos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Incluindo idade >50 anos, residentes de instituições asilares, presença de um estado pós-operatório, doenças pulmonares (por exemplo, pneumonia), neoplasia, doença ou trauma do sistema nervoso central (SNC), medicamento associado à indução da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) e história de exercícios de resistência.

ausência de hipovolemia (comum)

- A hipovolemia é descartada durante a avaliação do paciente.
- Os pacientes com taquicardia, hipotensão ortostática, membranas mucosas ressecadas e turgor cutâneo diminuído são mais propensos a ter uma causa alternativa para a hiponatremia.

ausência de hipervolemia (comum)

- Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (estertores, galopes cardíacos, estase jugular, edema dos membros inferiores), cirrose hepática (ascite, edema dos membros inferiores) ou síndrome nefrótica (anasarca, edema dos membros inferiores) são mais propensos a terem uma causa alternativa para a hiponatremia.
- A gestação é outra causa de hiponatremia hipervolêmica.

ausência dos sinais de insuficiência adrenal ou hipotireoidismo (comum)

- Insuficiência adrenal (pigmentação da pele e mucosa, perda de peso, hipotensão) e hipotireoidismo (pele grossa e ressecada, mixedema, queda de cabelos, ganho de peso) são descartados durante a avaliação do paciente.

náuseas (comum)

- Podem estar relacionados ao edema cerebral.

vômitos (comum)

- Podem estar relacionados ao edema cerebral.

estado mental alterado (incomum)

- Pode estar relacionado ao edema cerebral; necessita de rápida correção da hiponatremia.

cefaleia (incomum)

- Pode estar relacionado ao edema cerebral; necessita de rápida correção da hiponatremia.

convulsão (incomum)

- Pode estar relacionado ao edema cerebral; necessita de rápida correção da hiponatremia.

coma (incomum)

- Pode estar relacionado ao edema cerebral; necessita de rápida correção da hiponatremia.

Outros fatores de diagnóstico

sem história de uso recente de diuréticos (comum)

- Os diuréticos, principalmente os tiazídicos, podem causar hiponatremia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
sódio sérico <ul style="list-style-type: none"> A SIHAD se manifesta com hiponatremia hipotônica: baixo sódio sérico e osmolalidade. A pseudo-hiponatremia pode ocorrer devido à troca hídrica induzida pela hiperglicemia do espaço intracelular para o espaço extracelular. Isso deve ser suscitado e descartado em pacientes com história de diabetes, não adesão à terapêutica do diabetes, poliúria e polidipsia. 	<135 mmol/L (<135 mEq/L)
osmolalidade sérica <ul style="list-style-type: none"> A SIHAD se manifesta com hiponatremia hipotônica: baixo sódio sérico e osmolalidade. 	<280 mmol/kg (<280 mOsm/kg) H₂O
ureia sérica <ul style="list-style-type: none"> Geralmente baixa por causa da expansão volumétrica leve. 	<3.6 mmol/L (<10 mg/dL)
osmolalidade urinária <ul style="list-style-type: none"> Os valores >100 mmol/kg H₂O (>100 mOsm/kg H₂O) que indicam o nível elevado de arginina-vasopressina (AVP) apoiam o diagnóstico da SIHAD, se estiver presente juntamente com baixo sódio sérico e baixa osmolalidade sérica. Os níveis baixos ocorrem na presença da hiponatremia por causa da ingestão de água em excesso. 	>100 mmol/kg H₂O (>100 mOsm/kg H₂O)
sódio urinário <ul style="list-style-type: none"> O sódio urinário pode variar. Se o paciente estiver euvolêmico, os resultados >40 mmol/L (>40 mEq/L) serão condizentes com a SIHAD. 	>40 mmol/L (>40 mEq/L)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
prova terapêutica com infusão de soro fisiológico <ul style="list-style-type: none"> Se houver suspeita de depleção de volume, é possível administrar de 1 a 2 L de soro fisiológico como uma tentativa terapêutica. O sódio sérico melhorará nessa situação, mas a SIHAD não. Um ensaio de infusão de soro fisiológico não deverá ser realizado se o paciente estiver sintomático devido à hiponatremia (por exemplo, estado mental alterado, convulsão, coma). 	o nível de sódio sérico não melhora depois da infusão de soro fisiológico; ocasionalmente, o sódio sérico poderá inclusive diminuir
ácido úrico sérico <ul style="list-style-type: none"> Geralmente não é necessário. O baixo nível de ácido úrico sérico indica expansão volumétrica leve, condizente com a SIHAD. 	<178 micromoles/L (<3 mg/dL)
excreção fracionada de sódio <ul style="list-style-type: none"> Confirma o estado euvolêmico em pessoas com a SIHAD. 	>1%
excreção fracionada de ureia <ul style="list-style-type: none"> Confirma o estado euvolêmico em pessoas com a SIHAD. 	>55%

Exame	Resultado
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo deve ser descartado ao diagnosticar a SIHAD. 	0.5 a 4.7 miliunidades internacionais/L
nível de cortisol sérico <ul style="list-style-type: none"> A doença de Addison deve ser descartada ao diagnosticar a SIHAD. 	nível matinal >138 nanomoles/L (>5 microgramas/dL)
arginina-vasopressina (AVP) sérica <ul style="list-style-type: none"> Os valores de AVP variam em pessoas normais, com níveis subindo acima de 2.5 picogramas/mL quando o sódio sérico atinge 140 mmol/L (140 mEq/L) ou mais. A AVP não é recomendada como exame de rotina porque a osmolalidade >100 mmol/kg H₂O (>100 mOsm/kg H₂O) é suficiente para diagnosticar a AVP em excesso.[9] 	>2.5 picogramas/mL durante o período de hiponatremia

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pseudo-hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes são assintomáticos. Os sintomas, caso estejam presentes, dependerão da natureza e da gravidade da causa subjacente. Os possíveis sintomas ou sinais de diabetes não controlado devidamente (poliúria, polidipsia) poderão estar presentes se a hiperglicemia for a causa. O xantoma eruptivo pode ser observado em pacientes com hiperlipidemia grave. Os pacientes com hiperproteinemia podem apresentar sinais de mieloma múltiplo ou outras causas raras. 	<ul style="list-style-type: none"> A suspeita surgirá se a medição de glicose sérica, lipídeos e proteína revelar que o nível de um deles está elevado. Glicose sérica elevada: o diagnóstico será confirmado se o cálculo do valor de sódio sérico corrigido revelar um nível de sódio normal. A equação das unidades do sistema internacional (SI) é: $\text{sódio corrigido (mmol/L)} = \text{sódio medido (mmol/L)} + 0.016([\text{glicose (mmol/L)} \times 18] - 100)$. A equação das unidades convencionais é: $\text{sódio corrigido (mEq/L)} = \text{sódio medido (mEq/L)} + 0.016(\text{glicose [mg/dL]} - 100)$. Nível de lipídio sérico elevado, principalmente triglicerídeos: a osmolaridade sérica normal confirma o diagnóstico. Proteína sérica elevada, principalmente globulina (mieloma múltiplo): a osmolaridade sérica normal confirma o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipovolemia	<ul style="list-style-type: none"> História de ingestão oral deficiente, vômitos, diarreia ou uso de diuréticos ajudam a diferenciar a hipovolemia da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). Evidências de membranas mucosas ressecadas, perda de elasticidade da pele e veias jugulares planas podem acompanhar a hipovolemia, embora a avaliação clínica não seja suficiente para prever a volemia.[10] 	<ul style="list-style-type: none"> Pressão venosa central (PVC) <8. Sódio urinário <20 mmol/L (<20 mEq/L). Elevação no sódio sérico com uma prova terapêutica de 1 a 2 L de infusão de soro fisiológico.
Síndrome cerebral perdedora de sal	<ul style="list-style-type: none"> Há uma história de sangramento ou trauma intracraniano. 	<ul style="list-style-type: none"> Depleção de volume (PVC <8) com Na urinário >120 mmol/L (>120 mEq/L).[11] Excreção fracionada de ureia <30%.[12] Nível elevado de sódio urinário mesmo com solução salina hipertônica ou restrição de água.
Hipervolemia (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva [ICC], cirrose, gestação)	<ul style="list-style-type: none"> Dispneia, edema pulmonar, pressão venosa jugular elevada, ascite, edema dos membros inferiores. 	<ul style="list-style-type: none"> PVC elevada. Sódio urinário <40 mmol/L (<40 mEq/L).
Polidipsia psicogênica	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver uma história psiquiátrica ou ingestão de fluidos em excesso identificada durante a história. 	<ul style="list-style-type: none"> Osmolalidade urinária <100 mmol/kg H₂O (<100 mOsm/kg H₂O). Osmoles de urina de 24 horas >600 mmol (>600 mOsm).
Ingestão deficiente de soluto (por exemplo, potomania de cerveja, dieta com baixo teor proteico)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que bebem cerveja ou desnutridos com ingestão deficiente de soluto alimentar e alta ingestão de água. A baixa excreção de soluto limita a excreção de água, provocando a retenção de água. 	<ul style="list-style-type: none"> Osmolalidade urinária <100 mmol/kg H₂O (<100 mOsm/kg H₂O). Osmoles de urina de 24 horas <300 mmol (<300 mOsm).
Insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão; pode verificar-se edema. 	<ul style="list-style-type: none"> Creatinina elevada.
Doença de Addison	<ul style="list-style-type: none"> Pigmentação da pele e da mucosa, perda de peso, hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> Baixos níveis de cortisol. Responde à administração de esteroides.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none">• Pele grossa ressecada, mixedema, queda de cabelos, ganho de peso.	<ul style="list-style-type: none">• Altos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e baixos níveis de hormônio tireoidiano sérico.• Responde ao tratamento com hormônio tireoidiano.

Critérios de diagnóstico

Diagnóstico da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD)[9]

Características básicas:

- Diminuição da osmolalidade sérica efetiva (<275 mmol/kg [<275 mOsm/kg] de H₂O)
- Osmolalidade urinária >100 mmol/kg H₂O (>100 mOsm/kg de H₂O) durante a hipotonicidade
- Euvolemia clínica
- Sem ortostase, taquicardia, turgor cutâneo diminuído, membranas mucosas ressecadas
- Sem sinais clínicos de volume em excesso, edema ou ascite
- Função tireoidiana e adrenal normal
- Sem uso recente de diuréticos.

Características suplementares:

- Ácido úrico plasmático <238 micromoles/L (<4 mg/dL)
- Ureia sérica <3.6 mmol/L (<10 mg/dL)
- Excreção fracionada de sódio $>1\%$, excreção fracionada de ureia $>55\%$
- Sódio sérico não corrigido com a infusão de soro fisiológico
- Resultado anormal no teste de carga de água ($<80\%$ de excreção de 20 mL de H₂O/kg do peso corporal ao longo de 4 horas) ou diluição urinária inadequada (<100 mmol/kg H₂O ou <100 mOsm/kg H₂O)
- Níveis elevados de arginina-vasopressina (AVP) plasmática, apesar da presença de hipotonicidade e euvolemia clínica.

Abordagem passo a passo do tratamento

Atualmente, a base do tratamento para a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é remediar a hiponatremia com administração de sal e/ou restrição de água. Apenas recentemente o aspecto mais importante do problema foi abordado. A ativação inapropriada do receptor de V2, que causa a absorção da água livre em excesso no duto coletor, tem sido solucionada com a introdução dos antagonistas do receptor da vasopressina.

Hiponatremia aguda (≤ 48 horas de duração) com sintomas neurológicos graves

Em primeiro lugar, os pacientes são avaliados quanto a sintomas graves de hiponatremia (alterações do estado mental, convulsão e coma). A hiponatremia aguda geralmente ocorre enquanto o paciente está hospitalizado. Como a duração não é crônica, as células cerebrais não têm tempo para compensar liberando eletrólitos e osmólitos cerebrais. Portanto, os pacientes com hiponatremia aguda são mais suscetíveis aos sintomas em níveis mais elevados de sódio sérico.

A solução salina hipertônica intravenosa (solução de cloreto de sódio a 3%) é administrada e os níveis de sódio sérico são verificados a cada 2 horas, com o objetivo de aumentar o sódio sérico em 1 a 2 mmol/L/hora (1-2 mEq/L/hora) até o desaparecimento dos sintomas neurológicos. Em seguida, a taxa de correção é reduzida lentamente para elevar o sódio sérico em no máximo 8 a 10 mmol/L (8-10 mEq/L) em um período de 24 horas subsequentemente.[9]

Há menos risco de mielinólise pontina central (síndrome de desmielinização osmótica) em pacientes que desenvolvem hiponatremia em ≤ 48 horas em comparação com pacientes com hiponatremia crônica. Desse modo, quanto mais rápida for a correção (embora não seja ideal), menor será o perigo em pacientes com a hiponatremia aguda.

A furosemida pode ser usada em associação com a solução salina hipertônica, sobretudo se o paciente apresentar um risco de sobrecarga de volume. Ela ajuda a corrigir a hiponatremia aumentando a excreção de água livre. Se a furosemida for usada em associação com solução salina hipertônica intravenosa, as taxas de infusão talvez tenham que ser reduzidas para evitar a correção excessiva de hiponatremia. A hipocalcemia é monitorada e corrigida com reposição intravenosa de potássio.

É necessário fazer uma investigação quanto à possível presença de um distúrbio subjacente (por exemplo, neoplasia, infecção, dor, náuseas, estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de fluido hipotônico). Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados. Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

Uma vez corrigida a hiponatremia aguda, ela poderá ser tornar autolimitada, contanto que as causas da SIHAD sejam removidas. Talvez seja necessário dar continuidade à restrição de líquido livre (de 1 a 1.5 L/dia) após a interrupção da terapia com solução salina hipertônica. O sódio sérico é monitorado diariamente até ser estabilizado.

Hiponatremia crônica (> 48 horas ou duração desconhecida) com sintomas neurológicos graves

Esses pacientes também são tratados com solução salina hipertônica intravenosa. Há um aumento do risco de mielinólise pontina central (síndrome de desmielinização osmótica) em pacientes hiponatrêmicos crônicos, de modo que o monitoramento contínuo é de extrema importância. A mielinólise pontina central

ocorre com a correção excessiva de hiponatremia quando as células cerebrais, pobres em soluto, estão sujeitas a encolhimento. Ela é caracterizada por desmielinização da ponte, dos gânglios da base e das regiões cerebelares, com sintomas neurológicos resultantes, incluindo distúrbios comportamentais, letargia, disartria, disfagia, paraparesia ou quadriparesia e coma. Convulsões também podem ser observadas, mas são menos comuns.[14] A desnutrição, depleção de potássio e insuficiência hepática aumentam o risco de desenvolvimento da mielinólise pontina central.[14] [15]

A furosemida também pode ser usada em associação com a solução salina hipertônica, principalmente se o paciente correr o risco de sobrecarga de volume, e, se necessário, a hipocalemia será corrigida com a reposição de potássio intravenoso.

A investigação e o manejo dos distúrbios subjacentes também são realizados, e todos os medicamentos causadores são descontinuados.

Depois da terapia bem-sucedida com a solução salina hipertônica intravenosa, é usado um antagonista do receptor da vasopressina (vaptan). Os antagonistas do receptor da vasopressina (vaptans) competem com a arginina-vasopressina (AVP) pela ligação no receptor V2 no lado basolateral da célula principal e inibem a inserção do canal de água e a absorção de água livre.

A conivaptana é um antagonista não seletivo do receptor da vasopressina que afeta os receptores V1 e V2. Atualmente, ele está disponível em alguns países como uma formulação intravenosa apenas para a administração em pacientes hospitalizados.[16]

O antagonista do receptor da vasopressina oral tolvaptana é recomendado para o tratamento de hiponatremia secundária à SIHAD.[17] [18] 1[A]Evidence No entanto, devido a relatos de lesão hepática possivelmente fatal em pacientes com doença renal policística autossômica dominante, a tolvaptana não deve ser usado por mais de 30 dias e deve ser evitado em pacientes com doença hepática subjacente incluindo a cirrose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura, icterícia, testes da função hepática elevados). [FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death]

É necessário um monitoramento rigoroso, especialmente nas primeiras 24 horas de terapia oral. A preocupação é a correção excessiva do sódio sérico (>12 mmol [>12 mEq] durante 24 horas), que ocasionalmente ocorre com esses medicamentos. A restrição de líquidos deve ser removida, pois normalmente ocorre a poliúria. Estudos de longo prazo têm sido promissores em termos de melhora contínua de sódio sérico com esses agentes.[19] Os antagonistas do receptor da vasopressina interagem com o sistema do citocromo P450 3A4, e o uso com outros inibidores potentes é contraindicado.[20] [21]

Todos os outros pacientes

Os sintomas leves a moderados incluem náuseas, vômitos ou cefaleia. Em pacientes com a SIHAD aguda, o tratamento é feito com restrição de líquidos de 1 a 1.5 L/dia. Os antagonistas do receptor da vasopressina (vaptans) são usados inicialmente para os pacientes com a SIHAD crônica. Em ambos os casos, também são realizados a investigação e o manejo dos distúrbios subjacentes, e todos os medicamentos causadores são descontinuados.

Os pacientes assintomáticos são submetidos a uma restrição de líquidos de 1 a 1.5 L/dia, e a investigações e manejo das causas subjacentes.

SIHAD crônica persistente

A SIHAD poderá persistir se a causa subjacente for irreversível. A restrição de líquidos de 1 a 1.5 L/dia tem sido a principal terapia para pacientes ambulatoriais com a SIHAD crônica. A observância à restrição de líquidos geralmente limita essa opção terapêutica.

O manejo dos distúrbios subjacentes deve continuar.

Se os pacientes não tolerarem restrição de líquidos, poderá ser usada a tolvaptana. Foi demonstrado que a tolvaptana é bem tolerada, sendo os efeitos colaterais mais relatados boca seca (4.2% a 23%), sede (7.7% a 40.3%) e poliúria (0.6% a 31.7%) coincidindo com o mecanismo de ação do medicamento. O alto custo pode limitar o uso da tolvaptana.^[21] Por causa de relatos de lesão hepática potencialmente fatal, a tolvaptana não deve ser usada por mais de 30 dias e deve ser evitada em pacientes com a doença hepática subjacente incluindo a cirrose.

Podem ser administrados comprimidos de cloreto de sódio, o que pode aumentar o débito urinário e melhorar modestamente os níveis de sódio sérico. Isso é fortalecido pela coadministração de diuréticos, que diminui a osmolalidade urinária e melhora a excreção de água. O potássio sérico precisará ser monitorado rigorosamente.^[22]

A demeclociclina, um antibiótico bacteriostático, diminui a responsividade do túbulo coletor à AVP. De forma semelhante à tolvaptana, a demeclociclina é usada sem restrição de líquidos. Os efeitos colaterais, como a fotossensibilidade cutânea e a nefrotoxicidade, limitam sua utilização.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
sintomas graves		
■ agudo (início ≤48 horas)	1a	solução salina hipertônica intravenosa + restrição de líquidos
	mais	tratar causa subjacente
	adjunto	furosemida
■ crônico (início >48 horas ou desconhecido)	1a	solução salina hipertônica intravenosa
	mais	antagonista do receptor da vasopressina
	mais	tratar causa subjacente
	adjunto	furosemida
sintomas leves a moderados		
■ agudo (início ≤48 horas)	1a	tratar causa subjacente

Agudo		(resumo)
■ crônico (início >48 horas ou desconhecido)	mais	restrição de líquido
	1a	tratar causa subjacente
	mais	antagonista do receptor da vasopressina
assintomático com sódio ≥ 125 mmol/L (≥ 125 mEq/L)		
	1a	restrição de líquido + tratar causa subjacente

Em curso		(resumo)
síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) crônica persistente		
	1a	restrição de líquido
	mais	tratar causa subjacente
	2a	tolvaptana
	3a	cloreto de sódio + furosemida
	4a	demeclociclina

Opções de tratamento

Agudo

sintomas graves

■ agudo (início ≤ 48 horas)

1a

solução salina hipertônica intravenosa + restrição de líquidos

» Os sintomas neurológicos graves incluem estado mental alterado, convulsão e coma. A hiponatremia aguda pode ocorrer enquanto o paciente está hospitalizado. Os pacientes com desenvolvimento de hiponatremia aguda podem ser mais suscetíveis aos sintomas em níveis mais elevados de sódio sérico que os pacientes com a hiponatremia crônica.

» É necessário administrar a solução salina hipertônica intravenosa e verificar os níveis de sódio sérico a cada 2 horas. Inicialmente, o objetivo do tratamento é elevar o sódio sérico em 1 a 2 mmol/L (1-2 mEq/L) por hora até que os sintomas neurológicos remitam.^[14]

» No pronto-socorro, o tratamento pode começar com 50 mL de solução salina intravenosa a 3%, seguidos por 200 mL em infusão intravenosa ao longo de 4 a 6 horas.^[23] Esse tratamento costuma aumentar o sódio sérico em 8 a 10 mmol/L (8-10 mEq/L) e afasta os pacientes dos riscos neurológicos agudos da hiponatremia.^[23] Em seguida, a taxa de correção é reduzida lentamente para elevar o sódio sérico em no máximo 8 a 10 mmol/L (8-10 mEq/L) em um período de 24 horas subsequentemente.^[9]

» Existe um risco de mielinólise pontina central (síndrome de desmielinização osmótica) nesses pacientes. No entanto, quando a hiponatremia tiver se desenvolvido em ≤ 48 horas, o risco será menor que em pacientes com o desenvolvimento mais crônico da hiponatremia. Desse modo, quanto mais rápida for a correção (embora não seja ideal), menor será o perigo em pacientes com a hiponatremia aguda.

» A hiponatremia aguda, uma vez corrigida, pode ser autolimitada, se as causas da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) forem removidas. Talvez seja necessário dar continuidade à restrição de líquido livre (1 a 1.5 L/dia) após a terapia com solução salina hipertônica. O sódio sérico é monitorado diariamente até estabilizar.

mais

tratar causa subjacente

Agudo

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

adjunto furosemida

Opções primárias

» **furosemida**: 20 mg por via intravenosa em dose única inicialmente, aumentar em incrementos de 20 mg/dose a cada 6-12 horas de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

» A furosemida pode ser usada em associação com a solução salina hipertônica, sobretudo se o paciente apresentar um risco de sobrecarga de volume. Ela ajuda a corrigir a hiponatremia aumentando a excreção de água livre.

» Se a furosemida for usada em associação com solução salina intravenosa a 3%, as taxas de infusão talvez tenham que ser reduzidas para evitar a correção excessiva de hiponatremia.

» Sódio urinário associado a potássio urinário são monitorados para determinar a perda de eletrólitos urinários e água livre. Com a dosagem adequada de furosemida, sódio urinário + potássio urinário provavelmente será igual a cerca de 80 mmol/L (80 mEq/L) (semelhante ao soro fisiológico ao meio). A correção das perdas de eletrólitos subjacentes pela administração de solução salina a 3% (1/6 mL por mL de urina se os eletrólitos urinários forem 80 mmol/L [80 mEq/L]) causaria uma depuração ("clearance") líquida de água livre de 5/6 do débito urinário, o que deve ser levado em consideração ao corrigir a hiponatremia.[4]

» A hipocalemia é monitorada e corrigida com reposição intravenosa de potássio.

solução salina hipertônica intravenosa

» Os sintomas neurológicos graves incluem estado mental alterado, convulsão e coma.

» É necessário administrar a solução salina hipertônica intravenosa e verificar os níveis de

■ crônico (início >48 horas ou desconhecido)

1a

Agudo

sódio sérico a cada 2 horas. Inicialmente, o objetivo do tratamento é elevar o sódio sérico em 1 a 2 mmol/L (1-2 mEq/L) por hora até que os sintomas neurológicos remitam.[14]

» No pronto-socorro, o tratamento pode começar com 200 mL de infusão de solução salina intravenosa a 3% ao longo de 4 a 6 horas.[23] Esse tratamento geralmente afasta os pacientes dos riscos neurológicos agudos da hiponatremia.[23] Em seguida, a taxa de correção é reduzida lentamente para elevar o sódio sérico em no máximo 10 mmol/L (10 mEq/L) em um período de 24 horas.[9]

» Há um aumento do risco de mielinólise pontina central (síndrome de desmielinização osmótica) em pacientes hiponatremicos crônicos, de modo que o monitoramento contínuo é de extrema importância. A mielinólise pontina central pode se manifestar com sintomas neurológicos, incluindo distúrbios comportamentais, letargia, disartria, disfagia, paraparesia ou quadriparesia e coma.

» Convulsões também podem ser observadas, mas são menos comuns.[14]

» A desnutrição, depleção de potássio e insuficiência hepática aumentam o risco de desenvolvimento da mielinólise pontina central.[14] [15]

mais

antagonista do receptor da vasopressina

Opções primárias

» **conivaptana:** 20 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por infusão de 20 mg administrada ao longo de 24 horas, podendo aumentar para uma infusão de 40 mg administrada ao longo de 24 horas se não houver uma resposta adequada, duração máxima do tratamento de 4 dias

OU

» **tolvaptana:** 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente
A dose poderá ser aumentada para 30 e 60 mg se a alteração no Na sérico for inferior a 5 mEq/L até um Na sérico >135 mmol/L (>135 mEq/L); a dose deverá ser ajustada se o Na sérico for >145 mmol/L (>145 mEq/L) ou se for observado um aumento no Na sérico >12 mmol/dia (>12 mEq/dia).

Agudo

» Depois da terapia bem-sucedida com solução salina hipertônica intravenosa, um antagonista do receptor da vasopressina intravenosa começa a ser usado.

» A conivaptana é um antagonista não seletivo do receptor da vasopressina e afeta os receptores V1 e V2. Portanto, é recomendável que o paciente seja monitorado quanto a hipotensão. Isso pode ocorrer com a obstrução do receptor V1 e vasodilatação resultante. Outros efeitos adversos incluem o risco de reações no local da infusão em até 50% dos pacientes.[9]

» Foi demonstrado que a tolvaptana, um antagonista seletivo do receptor V2, é segura e eficaz, quando monitorada rigorosamente no início.[21] O sódio sérico deve ser verificado no nível basal e 8 horas após a primeira dose e, então, diariamente durante o período de titulação (até 14 dias).[19] 1[A]Evidence Por causa de relatos de lesão hepática potencialmente fatal, a tolvaptana não deve ser usada por mais de 30 dias e deve ser evitada em pacientes com a doença hepática subjacente incluindo a cirrose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura, icterícia, testes da função hepática elevados).

» Espera-se um aumento no débito urinário depois do tratamento com o vaptan. A restrição de líquidos deve ser evitada assim que os pacientes responderem ao tratamento.

mais tratar causa subjacente

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

adjunto furosemida

Opções primárias

Agudo

» **furosemida**: 20 mg por via intravenosa em dose única inicialmente, aumentar em incrementos de 20 mg/dose a cada 6-12 horas de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

» A furosemida pode ser usada em associação com a solução salina hipertônica, sobretudo se o paciente apresentar um risco de sobrecarga de volume. Ela ajuda a corrigir a hiponatremia aumentando a excreção de água livre.

» Se a furosemida for usada em associação com solução salina intravenosa a 3%, as taxas de infusão talvez tenham que ser reduzidas para evitar a correção excessiva de hiponatremia.

» Sódio urinário associado a potássio urinário são monitorados para determinar a perda de eletrólitos urinários e água livre. Com a dosagem adequada de furosemida, sódio urinário + potássio urinário provavelmente será igual a cerca de 80 mmol/L (80 mEq/L) (semelhante ao soro fisiológico ao meio). A correção das perdas de eletrólitos subjacentes pela administração de solução salina a 3% (1/6 mL por mL de urina se os eletrólitos urinários forem 80 mmol/L [80 mEq/L]) causaria uma depuração ("clearance") líquida de água livre de 5/6 do débito urinário, o que deve ser levado em consideração ao corrigir a hiponatremia.[4]

» A hipocalemia é monitorada e corrigida com reposição intravenosa de potássio.

sintomas leves a moderados

■ **agudo (início ≤48 horas)**

1a

tratar causa subjacente

» Os sintomas leves a moderados incluem náuseas, vômitos ou cefaleia.

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

mais

restrição de líquido

Agudo

■ crônico (início >48 horas ou desconhecido)

1a

» É necessária a restrição de líquido de 1 a 1.5 L/dia.

» Uma vez corrigida a hiponatremia aguda, ela poderia se tornar autolimitada, contanto que as causas da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) sejam removidas.

» O sódio sérico é monitorado diariamente até ser estabilizado.

tratar causa subjacente

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

mais

antagonista do receptor da vasopressina

Opções primárias

» **conivaptana**: 20 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por infusão de 20 mg administrada ao longo de 24 horas, podendo aumentar para uma infusão de 40 mg administrada ao longo de 24 horas se não houver uma resposta adequada, duração máxima do tratamento de 4 dias

OU

» **tolvaptana**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente
A dose poderá ser aumentada para 30 e 60 mg se a alteração no Na sérico for inferior a 5 mEq/L até um Na sérico >135 mmol/L (>135 mEq/L); a dose deverá ser ajustada se o Na sérico for >145 mmol/L (>145 mEq/L) ou se for observado um aumento no Na sérico >12 mmol/dia (>12 mEq/dia).

» Os antagonistas do receptor da vasopressina são recomendados inicialmente para pacientes com a SIHAD com sintomas neurológicos graves.

» A conivaptana é um antagonista não seletivo do receptor da vasopressina e afeta os

Agudo

receptores V1 e V2. Portanto, é recomendável que o paciente seja monitorado quanto a hipotensão. Isso pode ocorrer com a obstrução do receptor V1 e vasodilatação resultante. Outros efeitos adversos incluem o risco de reações no local da infusão em até 50% dos pacientes.[9]

» Foi demonstrado que a tolvaptana, um antagonista seletivo do receptor V2, é segura e eficaz, quando monitorada rigorosamente no início. O sódio sérico deve ser verificado no nível basal e 8 horas após a primeira dose e, então, diariamente durante o período de titulação (até 14 dias).[19] 1[A]Evidence Por causa de relatos de lesão hepática potencialmente fatal, a tolvaptana não deve ser usada por mais de 30 dias e deve ser evitada em pacientes com a doença hepática subjacente incluindo a cirrose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura, icterícia, testes da função hepática elevados).

» Espera-se um aumento no débito urinário depois do tratamento com o vaptan. A restrição de líquidos deve ser evitada assim que os pacientes responderem ao tratamento.

assintomático com sódio ≥ 125 mmol/L (≥ 125 mEq/L)

1a restrição de líquido + tratar causa subjacente

» É necessária a restrição de líquido de 1 a 1.5 L/dia.

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

Em curso

Em curso

síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) crônica persistente

1a restrição de líquido

» A restrição de líquidos de 1 a 1.5 L/dia tem sido a principal terapêutica para a SIHAD crônica.

» A observância à restrição de líquidos geralmente limita essa opção terapêutica.

mais tratar causa subjacente

» O paciente deve ser investigado quanto à presença de um distúrbio subjacente, como infecção, dor, náuseas ou estresse, medicamento associado à SIHAD ou administração de um fluido hipotônico que possa ter causado hiponatremia.

» Esses distúrbios devem ser tratados e todos os medicamentos causadores devem ser descontinuados.

» Todos os fluidos hipotônicos também devem ser interrompidos.

2a tolvaptana

Opções primárias

» **tolvaptana**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente
A dose poderá ser aumentada para 30 e 60 mg se a alteração no Na sérico for inferior a 5 mEq/L até um Na sérico >135 mmol/L (>135 mEq/L); a dose deverá ser ajustada se o Na sérico for >145 mmol/L (>145 mEq/L) ou se for observado um aumento no Na sérico >12 mmol/dia (>12 mEq/dia).

» Se o paciente não tolerar restrição de líquidos, poderá ser usada a tolvaptana.

» Foi demonstrado que a tolvaptana, um antagonista seletivo do receptor V2, é segura e eficaz, quando monitorada rigorosamente no início. O sódio sérico deve ser verificado no nível basal e 8 horas após a primeira dose e, então, diariamente durante o período de titulação (até 14 dias).^{[19] 1[A]Evidence} Por causa de relatos de lesão hepática potencialmente fatal, a tolvaptana não deve ser usada por mais de 30 dias e deve ser evitada em pacientes com a doença hepática subjacente incluindo a cirrose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com sinais ou

Em curso

sintomas de lesão hepática (por exemplo, fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura, icterícia, testes da função hepática elevados). Espera-se um aumento no débito urinário depois do tratamento com o vaptan. A restrição de líquidos deve ser evitada assim que os pacientes responderem ao tratamento.

3a cloreto de sódio + furosemida**Opções primárias**

- » **cloreto de sódio**: 2-3 g/dia por via oral
- e-
- » **furosemida**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

» Se o paciente não tolerar restrição de líquidos, poderão ser administrados comprimidos de cloreto de sódio, o que pode aumentar o débito urinário e melhorar razoavelmente os níveis de sódio sérico. Isso é fortalecido pela coadministração de diuréticos, que diminui a osmolalidade urinária e melhora a excreção de água.[22]

» O potássio sérico precisará ser monitorado rigorosamente.

4a demeclociclina**Opções primárias**

- » **demeclociclina**: 900-1200 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas inicialmente, seguidos por 600-900 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

» Se os pacientes não tolerarem restrição de líquidos, poderão ser usadas a tolvaptana e a demeclociclina.

» A demeclociclina é um antibiótico bacteriostático que diminui a responsividade do túbulo coletor à arginina-vasopressina (AVP).

» A demeclociclina é usada sem necessidade de restrição de líquidos.

» Os efeitos colaterais, como a fotossensibilidade da pele e a nefrotoxicidade, limitam sua utilização.[9] Os efeitos da terapia variam muito e, portanto, deverão ser monitorados rigorosamente.

Recomendações

Monitoramento

Talvez seja necessário dar continuidade à restrição de líquido livre (1-1.5 L/dia) após a interrupção da terapia com solução salina hipertônica e monitorar o sódio sérico diariamente até a estabilização.

Os pacientes com história de neoplasia (especialmente de origem pulmonar) ou que tomam medicamentos desencadeantes precisam de monitoramento regular quanto ao desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). Um perfil bioquímico a cada 6 meses após o diagnóstico de uma neoplasia e 1 a 2 semanas após o início de um medicamento relacionado a SIHAD, com repetição do exame em 1 ou 2 meses, geralmente é suficiente.

Instruções ao paciente

Os pacientes com história de neoplasia, especialmente de origem pulmonar, ou que tomam medicamentos associados à SIHAD, devem ser informados sobre os sinais e sintomas de hiponatremia, incluindo náuseas, vômitos, letargia e convulsões. Deve-se ressaltar a importância da adesão terapêutica com consultas de acompanhamento e investigação laboratorial. Os pacientes talvez precisem de recomendações específicas quanto à devida restrição de líquidos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
mielinólise pontina central (MPC; ou síndrome de desmielinização osmótica)	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Ocorre em pessoas com síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) duradoura que se submetem ao tratamento excessivamente agressivo da hiponatremia.[24]</p> <p>O cérebro se adapta lentamente à hiponatremia com a secreção de solutos intracelulares, como o sódio e o potássio inicialmente, seguidos por aminoácidos e mioinositol (osmólitos orgânicos).</p> <p>A correção excessiva de hiponatremia pode encolher as células cerebrais com má absorção de solutos e MPC.</p> <p>A MPC é caracterizada pela desmielinização da ponte, dos gânglios da base e das regiões cerebelares [Fig-1]</p> <p>com sintomas neurológicos resultantes, incluindo distúrbios comportamentais, letargia, disartria, disfagia, paraparesia ou quadriparesia e coma.</p> <p>Convulsões também podem ser observadas, mas são menos comuns.[14]</p> <p>Um estudo de caso de pacientes com encefalopatia hiponatrêmica, relatado no início de 2015, incluiu 71 episódios hiponatrêmicos nos quais os pacientes foram tratados com ressuscitação agressiva com NaCl 3%.[25] Doze dos pacientes no estudo faleceram vítimas de comorbidades clínicas antes de completar 6 meses de acompanhamento. Dos pacientes avaliados novamente, nenhum mostrou ter sintomas neurológicos consistentes com desmielinização cerebral.</p> <p>Desnutrição, depleção de potássio e insuficiência hepática aumentam o risco de desenvolvimento de MPC.[14] [15]</p> <p>A MPC ocorre com mais frequência na SIHAD de longa duração por causa da adaptação do cérebro à hiponatremia. Também pode ocorrer na SIHAD aguda (≤ 48 horas de duração), mas isso é menos provável.</p> <p>Para tratar a correção excessiva de hiponatremia (como resultado da administração agressiva de sal ou diurese espontânea de água após a interrupção dos medicamentos desencadeantes), a água livre será repostada com o aumento da ingestão oral ou de fluidos hipotônicos.</p>		

Prognóstico

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) persistente

Se a causa subjacente for encontrada e tratada, a SIHAD normalmente reverterá. Se a condição subjacente persistir, será difícil tratar a SIHAD, por causa da dificuldade de aderir aos medicamentos ou à restrição de líquidos necessária. Os antagonistas de vasopressina orais, como tolvaptana, oferecem esperança para um melhor manejo em longo prazo da SIHAD. No entanto, devido a relatos de lesão hepática possivelmente fatal em pacientes com doença renal policística autossômica dominante, a tolvaptana não deve ser usado por mais de 30 dias e deve ser evitado em pacientes com doença hepática subjacente incluindo a cirrose. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura, icterícia, testes da função hepática elevados). [FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death] Não há dados de longo

prazo sobre a segurança em pacientes recebendo tolvaptana, mas ela tem sido usada empiricamente em longo prazo em casos selecionados com monitoramento cuidadoso.

Recursos online

1. [FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca \(tolvaptan\) due to possible liver injury leading to organ transplant or death \(external link\)](#)

Nível de evidência

1. Eficácia da terapêutica com tolvaptana oral em pacientes ambulatoriais com hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica: existem evidências limitadas, mas de alta qualidade, de que a tolvaptana em doses de 15 a 60 mg/dia foi eficaz na correção dos níveis de sódio sérico em pessoas com hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica, e de que foi bem tolerada.[\[17\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

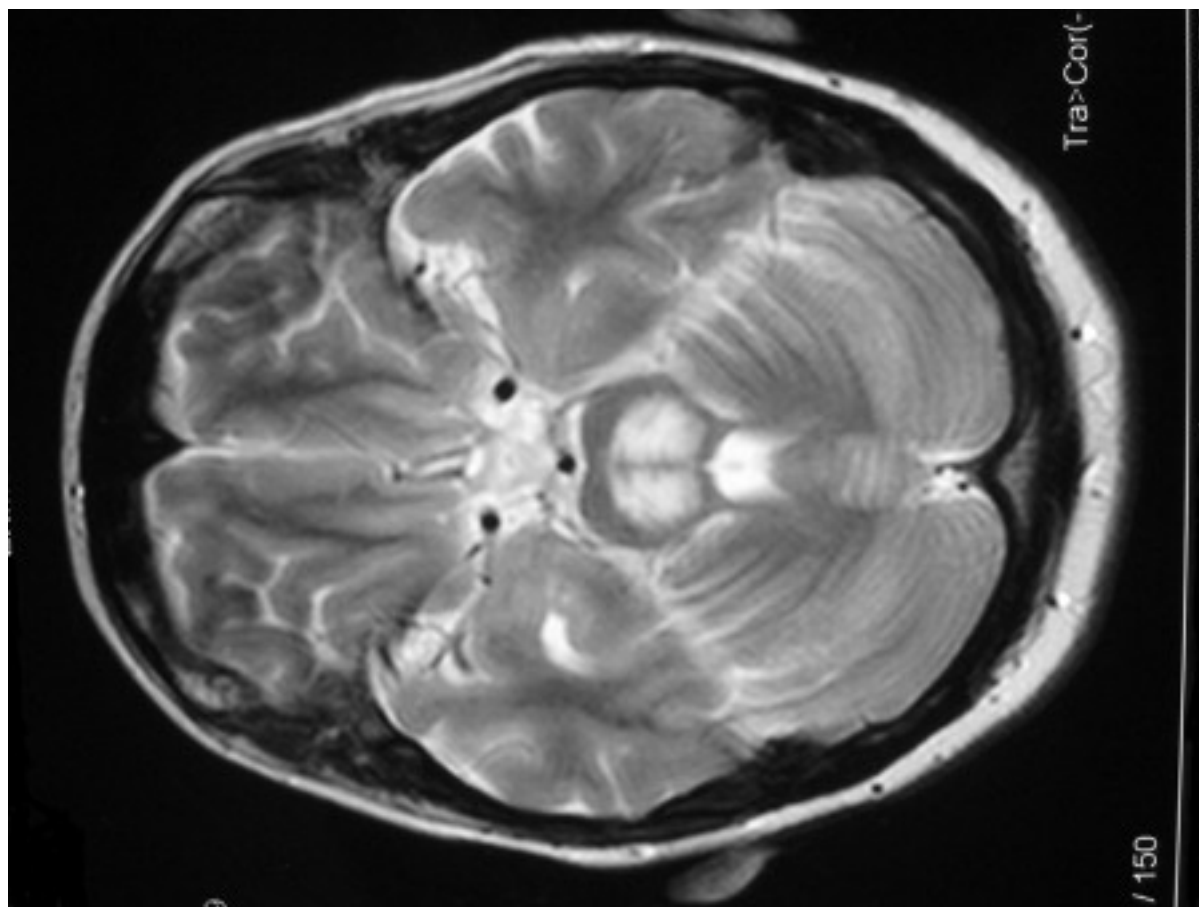
- Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S36-42. [Resumo](#)
- Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. Am J Med. 2007 Aug;120(8):653-8. [Resumo](#)
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007 May 17;356(20):2064-72. [Resumo](#)
- Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int. 2006 Jun;69(12):2124-30. [Resumo](#)

Referências

- Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S36-42. [Resumo](#)
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1884-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med. 1985;102:164-168. [Resumo](#)
- Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. Am J Med. 2007 Aug;120(8):653-8. [Resumo](#)
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S30-5. [Resumo](#)
- Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. QJM. 1995;88:905-909. [Resumo](#)
- Robertson GL. Antidiuretic hormone: normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Sep;30(3):671-94, vii. [Resumo](#)
- Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. J Am Geriatr Soc. 1995 Dec;43(12):1410-3. [Resumo](#)
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007 May 17;356(20):2064-72. [Resumo](#)
- Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. Am J Med. 1987;83:905-908. [Resumo](#)

11. Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *Neurologist*. 2006;12:117-126. [Resumo](#)
12. Singh S, Bohn D, Carlotti A, et al. Cerebral salt wasting: truth, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med*. 2002;30:2575-2579. [Resumo](#)
13. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):7-8. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
14. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581-9. [Resumo](#)
15. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci*. 2003 Jul;326(1):25-30. [Resumo](#)
16. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2124-30. [Resumo](#)
17. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2099-112. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
18. Dixon MB, Lien YH. Tolvaptan and its potential in the treatment of hyponatremia. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Dec;4(6):1149-55. [Resumo](#)
19. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):705-12. [Resumo](#)
20. Cawley MJ. Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists. *Ann Pharmacother*. 2007 May;41(5):840-50. [Resumo](#)
21. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther*. 2010 Jun;32(6):1015-32. [Resumo](#)
22. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with furosemide. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jul 10;285(6335):89-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Kokko JP. Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(8):1291-3. [Resumo](#)
24. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, et al. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(suppl 1):S10-S14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Ayus JC, Caputo D, Bazerque F, et al. Treatment of hyponatremic encephalopathy with a 3% sodium chloride protocol: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:435-442. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Desmielinização pontina em sequências de ressonância nuclear magnética (RNM) em T2 axiais

De: P. J. Serrano-Castro, G. Alonso-Verdegay, G. López-Martínez, et al. *BMJ Case Reports* 2009; doi:10.1136

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Megan Dixon, MD

Nephrologist

Arizona Kidney Disease and Hypertension Center, Phoenix, AZ

DIVULGAÇÕES: MD declares that she has no competing interests.

Howard Lien, MD, PhD

Professor Emeritus of Medicine

Division of Nephrology, University of Arizona, Tucson, AZ

DIVULGAÇÕES: HL is an author of a reference cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Judith H. Veis, MD

Associate Director

Nephrology, Washington Hospital Center, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: JHV declares that she has no competing interests.

Laurie Solomon, MD, FRCP

Consultant Nephrologist

Renal Unit, Lancashire Teaching Hospitals, Fulwood, Preston, UK

DIVULGAÇÕES: LS declares that he has no competing interests.