

Informativo do Serviço de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho - Jornalista responsável: Laura Carneiro - MG 09410JP
Conselho Editorial: Drs. Victor E. Barbosa, Marisa H. Figueiredo carbar@uai.com.br



Editorial

A 4ª. SD (Sessão de Discussão) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Felício Rocho, foi realizada nos dias 30 e 31 de maio de 2008, na sede da Associação Médica de Minas Gerais e teve o patrocínio dos Laboratórios **Pfizer e Novartis** e apoio da **SBEM-MG**, do **IFERPEC** e do **Centro de Estudos do referido Hospital**. Teve como título:

NEUROHIPÓFISE – a “POSTERIOR”

Como sempre, pedimos desculpas pelo atraso na edição e já não vamos nem tentar justificar, mas apenas torcer para que seja do agrado de vocês. O tema é muito útil e freqüentemente esquecido nos vários encontros científicos.

A freqüência foi boa, mas podia ser melhor, pois não é todo dia que temos a oportunidade de ouvir e aprender com quem estuda e entende do assunto como o Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta de Brasília-DF e o Dr. Milton Campos Neto de Belo Horizonte-MG. Os dois palestrantes dissertaram com maestria os temas que lhes foram confiados e, como verão a seguir, foram capazes de tornar razoavelmente simples temas tão complexos.

Resumo das palestras

Dr. Luiz Augusto deu início à SD com o primeiro tema **Fisiologia do Hormônio Antidiurético (ADH)**, lembrando que ele é um peptídeo com 9 aminoácidos, com peso molecular de 1.228 kDa e contém uma ligação dissulfídica entre as cisteínas 1 e 6. Os aminoácidos asparagina (5), prolina (7), e glicina (9) são os principais responsáveis pela sua atividade biológica. A sua produção é codificada por gene do cromossomo 20. O ADH é sintetizado e liberado pelos neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico (NOS) e paraventricular (NPV), localizados no hipotálamo, e é armazenado na hipófise posterior.

Nesta edição

-Editorial e fisiologia do ADH	1
-Fisiologia do ADH e Rim e Sódio	1
-Rim e Sódio e Diagnóstico diferencial da Hiponatremia	2
-Diagnóstico diferencial da Hiponatremia e	3 a 5
-Síndrome de Secreção Inapropriada do ADH e Síndrome cerebral perdedora de sal	6 e 7
-Diabetes insípido	8

A síntese se inicia com um pré-pro-hormônio de 168 aminoácidos cuja clivagem dá origem ao ADH, ao complexo neurofisina-II e coeptina.

O controle da secreção do ADH se faz, principalmente, pelos osmoreceptores hipotalâmicos que são sensíveis à variação da osmolalidade plasmática, normalmente mantida em estreita faixa: 285 a 295 mOsm/kg. A variação desta de 282 para 285 mOsm/kg H₂O já é suficiente para que ocorra o estímulo da secreção de ADH (aumento de 1 mOsm/kg H₂O proporciona um aumento do ADH entre 0,4 a 0,8 pg/ml). Um valor igual ou maior do que 296 mOsm/kg da osmolalidade associa-se à sede intensa. O controle da secreção do ADH pelos baroreceptores localizados na carótida e arco aórtico, por sua vez, é sensível à variação de volume e de pressão arterial.

Dr. Luiz Augusto citou vários estímulos naturais para a secreção do ADH, como: náuseas e vômitos (aumento de 100 a 1.000 vezes a sua secreção), amamentação, dor, hipóxia, hipercapnia, angiotensina II, histamina, dopamina, bradicinina e acetilcolina. Salientou que os estímulos não são apenas naturais, mas existem substâncias que também estimulam a sua secreção: nicotina, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, drogas beta-adrenérgicas, carbamazepina, antidepressivos serotoninérgicos, agentes anestésicos, barbitúricos, metoclopramida, enquanto clorpropamida, antiinflamatório não esteróide e carbamazepina, potencializam seu efeito renal, além da desidratação crônica.

Por outro lado, peptídeo natriurético atrial, proteína C quinase, hipercalcemia, hipocalemia, prostaglandina E2, lítio, demeclociclina e agentes alfa-adrenérgicos, diminuem a ação do ADH no rim.

O médico lembrou aos convidados que o principal efeito biológico do ADH é aumentar a reabsorção de água nos dutos coletores do rim e que esse efeito é

mediado pelos receptores V2, presentes nas superfícies basolaterais do epitélio renal. Explicou que o ADH ativa este receptor, que é membro da família dos receptores acoplados à proteína G, ativando a adenilciclase e aumentando o conteúdo de AMPc, que ocasiona a mobilização e migração das vesículas citoplasmáticas contendo canais de água (aquaporinas) em direção à membrana luminal, com a qual se fundem e aumentam a permeabilidade a água nesses dutos.

Ao voltar a falar sobre as ações, o médico disse que o ADH ativa também os receptores V1a, V1b. Suas estruturas são altamente semelhantes, seu agonista natural é o ADH, mas a sua ligação aos antagonistas define a sua especificidade. Os antagonistas peptídeos com o uso continuado, crônico, perdem o seu efeito e passam a agir como agonistas, e têm o inconveniente da administração exclusiva por via parenteral. Os antagonistas não-peptídeos sintetizados mais recentemente, por outro lado, não perdem o efeito antagonista e são usados por via oral.

O receptor V1a, encontrado na supra-renal, está envolvido no estímulo das secreções de aldosterona e cortisol. Joubert e colaboradores (2008) descreveram o estímulo da secreção do cortisol pelo ADH em 17 de 20 adenomas adrenocorticais, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, o que não foi observado em todos os controles normais. A presença de ADH e do receptor V1a foi semelhante em supra-renal normal ou com adenoma por estudo imuno-histoquímico. Esses resultados sugerem maior eficiência do receptor ou ação indireta autocrina/paracrina do ADH nos adenomas. Por outro lado, o antagonista específico do receptor V1a, o OPC-21268, tem sido útil no tratamento de alguns pacientes com hiperplasia adrenal macronodular independente do ACTH.

No cérebro o receptor V1a está envolvido na memória, adaptação ao estresse, reconhecimento social, ritmos circadianos, regulação da temperatura, pressão sanguínea e ritmo cardíaco. No hepatócito, atua na regulação da glicogenólise e na síntese de uréia e, no rim, na estimulação da síntese de prostaglandinas, diminuição do fluxo sanguíneo renal e na contração mesangial glomerular.

O receptor V1b, presente nas células corticotrópicas da adenohipófise, está envolvido na liberação do ACTH e da beta-endorfina. São também encontrados na medula adrenal, no pâncreas, atuando na liberação da insulina, e no cérebro, participando da adaptação ao estresse. O antagonista SSR-149415 tem sido usado no

tratamento da depressão.

E não pára por aí, disse Luiz Augusto, o receptor V2 é encontrado também nos pneumócitos tipo 2 e atua na estimulação de reabsorção sódio. No endotélio vascular atua na liberação dos fatores de Von Willebrand e VIII e no músculo liso vascular atua na vasodilatação.

Os antagonistas do receptor V2, denominados aquaréticos, têm seu uso clínico preconizado nas seguintes situações: o mozavaptan para a hiponatremia associada à síndrome inapropriada da secreção do ADH (SIADH); o lixivaptan para a hiponatremia devido à SIADH, cirrose ou insuficiência cardíaca; o conivaptan para a hiponatremia e a insuficiência cardíaca; o satavaptan na hiponatremia, cirrose e insuficiência cardíaca; o tolvaptan para a hiponatremia, insuficiência cardíaca e rins policísticos. Dr. Luiz Augusto relatou que a meia vida plasmática ADH que é de 10 a 20 minutos, inviabilizando seu uso clínico para a reposição nos quadros de deficiências. Por isso, foi desenvolvido o agonista dos receptores do ADH de uso clínico, o acetato de desmopressina (dDAVP), que é um análogo sintético do ADH, de longa ação, com efeito vasopressor mínimo, mas com efeito antidiurético máximo. O especialista afirmou que a sua absorção intranasal ocorre em 60 minutos e a oral em 90 minutos. Pode ser usado também por via parenteral. Tem indicação no diabetes insipidus (DI) por deficiência do ADH. As aquaporinas são essenciais, disse o especialista, para a ação renal do ADH porque aumenta a permeabilidade à água dos túbulos coletores. Na ausência de ADH elas sofrem endocitose. informou que existem 11 tipos identificados até o momento, denominadas de AQP0 a AQP10. Seis tipos são encontrados no rim: AQP2 AQP3 AQP4 AQP6 AQP7 AQP8. A mutação nos genes que codificam as aquaporinas são responsáveis por 8% dos diabéticos nefrogênicos. Contudo, elas estão distribuídas amplamente no organismo sugerindo que tenham outros efeitos extra-renais importantes. Dr. Luiz Augusto concluiu sua palestra dizendo que o Sistema Vasopressinérgico tem importância no controle da excreção de água pelo rim, mas atua em várias outras funções do organismo.

A segunda palestra do dia foi realizada pelo Dr. Milton Campos Neto e se intitulou **RIM E SÓDIO**.

Para explicar como o rim consegue trabalhar nos limites, para a manutenção da homeostase corporal, o

Dr. Milton recorreu aos seus conhecimentos bíblicos e brincou acerca de dois hipotéticos descendentes de Lot, cuja mulher se transformou numa estátua de sal. Um deles, o Kaxa que gostava demais de sua ascendente, tinha uma grande ingestão de sódio e ingeria apenas 1 litro de água por dia. Seu irmão, Kaka, que temia se tornar uma estátua salgada tinha uma ingestão mínima de sal e ingeria grandes quantidades de água (8 litros por dia).

O médico continuou explicando como era a urina dos LOT: Kaxa, tinha uma urina altamente concentrada (1200 mOsm/dia) e urinava cerca de 1 litro/dia. Kaka, tinha uma osmolaridade urinária baixa (600 mOsm/dia) e um volume urinário de 8 litros /dia. Ambos se mantinham bem e saudáveis apesar de viverem no limite.

O equilíbrio é mantido quando a saída de água é igual à entrada e se for diferente a composição corporal se altera. Mudança na água corporal total altera o volume celular obrigando o rim a entrar em ação, alterando ou a osmolaridade urinária ou o volume urinário como mostra a figura 1

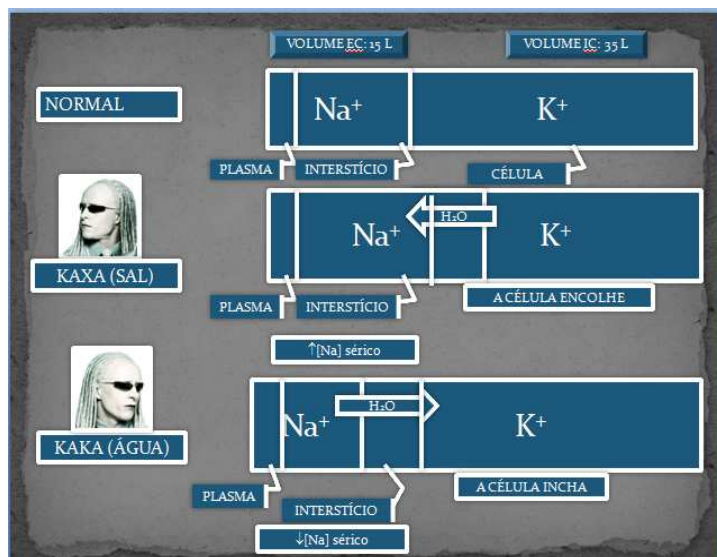


Fig1. Estado Hidro-Eletrolítico dos irmão LOT

As alterações do volume celular vão ativar os osmo e baro receptores que irão estimular o hipotálamo que por sua vez, através do Sistema Nervoso Autônomo, vai elicitar respostas renais que são expressas através do aparelho justa-glomerular. Mudanças no estímulo da sede e nos osmorreceptores, aumentam ou diminuem a liberação de ADH (fig. 2).

O aparelho Justaglomerular ativa o sistema SRA (renina-angiotensina-aldosterona), que vai regular a excreção de sódio (Fig. 3), enquanto o ADH faz o equilíbrio da água. Feito estes ajustes, o Dr. Milton mostrou, na Fig4, como ficaram os Lot no seu novo

estado de equilíbrio.

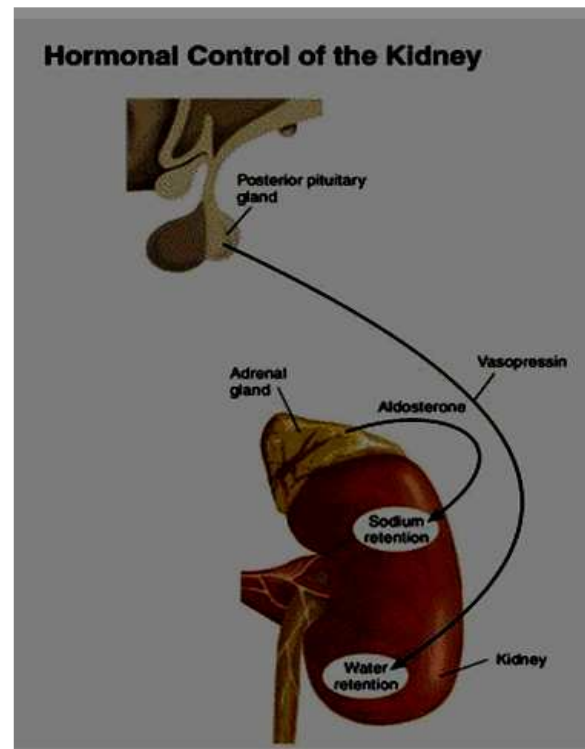
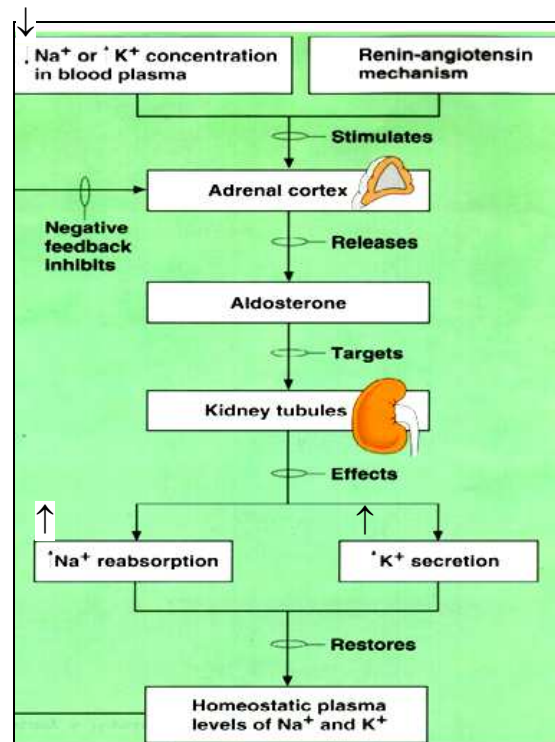


Fig 2. Interação Hipotálamo-Supra-renal-Rim



CONTROLE DA EXCREÇÃO DE ÁGUA E SÓDIO	
 KAXA – POBRE EM ÁGUA <ul style="list-style-type: none"> • Na plasm: 142 mEq/L • Osm plasm: 292 mOsm/kg • ADH: 5 pg/ml • Osm U: 1200 mOsm/kg • Diurese: 20 ml/h 	 KAKA – RICO EM ÁGUA <ul style="list-style-type: none"> • Na plasm: 135 mEq/L • Osm plasm: 280 mOsm/kg • ADH: < 1 pg/ml • Osm U: 50 mOsm/kg • Diurese: 500 ml/h

Explicou que para conseguir este formidável efeito o rim responde às alterações da seguinte maneira:

- No Túbulo proximal a Angiotensina II aumenta a reabsorção de sódio e é antagonizada pelo Peptídeo Natriurético atrial. Aqui são reabsorvidos 60% do sódio filtrado.
- Na alça de Henle, o ADH, bem como o PTH, aumenta a reabsorção de sódio. As prostaglandinas diminuem esta absorção que aqui representa em torno de 30% do sódio filtrado.
- No Túbulo Distal, 7% do sódio filtrado é reabsorvido sob a ação moduladora de Aldosterona, PTH, Glicocorticóides, Angiotensina II e Estrogênio.
- No Túbulo Coletor, 2-3% do sódio filtrado é reabsorvido sob a ação moduladora da Aldosterona.

“O aparelho justaglomerular ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que vai regular a excreção e sódio, enquanto o ADH faz o equilíbrio da água.”

A Terceira palestra do programa teve como tema o **“Diagnóstico diferencial da Hiponatremia”** e ficou também aos cuidados do Dr. Milton Campos Neto, que iniciou projetando uma figura com as causas de Hiponatremia (fig.5), para, em seguida, abordar a

Pseudohyponatraemia
Hyperlipidaemia
Hyperproteinaemia
Glycine solutions
Excludes hyperglycaemia
Hypovolaemia
Extrarenal volume loss urine $[Na]^+ < 20$
Dermal loss, e.g. burns, excessive perspiration
Gastrointestinal losses, e.g. vomiting, diarrhoea
Pancreatitis
Renal volume loss urine $[Na]^+ > 20$
Diuretics
Salt-wasting nephropathy
Cerebral salt wasting
Mineralocorticoid deficiency
Hypervolaemia
Urine $[Na]^+ < 20$
Chronic renal failure
Urine $[Na]^+ > 20$
Congestive cardiac failure
Cirrhosis with ascites
Nephrotic syndrome
Euvolaemia
Urine $[Na]^+ > 20$
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Glucocorticoid deficiency
Hypothyroidism
Hypopituitarism
Water intoxication
Primary polydipsia
Excessive administration of parenteral hypotonic fluids
Post-transurethral prostatectomy

Fig.5 Causas de Hiponatremia

Avaliação da mesma:

Primeiro Passo

- Anamnese e exame físico rigoroso
- Objetivo
 - É uma hiponatremia sintomática? Confusão mental, ataxia, cefaléia, convulsão, letargia, desorientação, náusea.
 - **Risco de lesão SNC?** Idoso, criança, desnutrido, alcoolismo, pré-menopausa
 - Avaliar status volêmico
 - Presença de distúrbio endócrino
 - Uso de drogas, geradoras de hiponatremia

➤ **Lembrar: SIADH é diagnóstico de exclusão**

O Dr. Milton disse que a hiponatremia persiste por deficiência de entrada de sangue no rim, seja por hipovolemia ou vasoconstrição ou hiperatividade do SRA no túbulo proximal, já que estes fatores provocam uma diminuição do fluido nos segmentos diluidores do nefron (túbulo distal e coletor).

Passou, então, a descrever o quadro clínico da hiponatremia e relacionou as drogas envolvidas na mesma. (Fig. 6, 7 e 8)

- Sintomas primariamente neurológicos.
 - Queda do status mental.
- Relaciona com o grau da hiponatremia e **principalmente** a rapidez da mudança na do Na.
- Os sintomas vão depender principalmente do grau de edema cerebral resultante. Ocorre com rápidas reduções do Na (1-3 dias).
 - 125-130: mal-estar e náuseas. Sintomas neuro-musculares: letargia, ataxia, psicose, fraqueza muscular, câimbras.
 - 115-120: cefaléia, letargia, obnubilação e eventualmente convulsão e coma.
- A hiponatremia crônica é assintomática: adaptação cerebral.
 - A correção rápida pode levar a uma **desmielinização osmótica**.

Fig.6 Clínica da hiponatremia

- Antihypertensive agents
- Angiotensin-converting enzyme inhibitors⁶²
- Amlodipine⁶³
- Immune globulin (intravenous)^{64,65}
- 3,4-Methylenedioxymethylamphetamine (ecstasy)⁶⁶
- Antibiotics
- Trimethoprim-sulfamethoxazole,⁶⁸ ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam,⁷⁰ rifabutin⁷¹
- Antiarrhythmic
- Amiodarone,⁷² lorcaïnide,⁷³ propafenone⁷⁴
- Theophylline⁷⁵
- Proton pump inhibitors⁷⁶
- Bromocriptine⁷⁷
- Terlipressin⁷⁸
- Duloxetine⁷⁹
- Fluorescein angiography⁸⁰
- Bupropion⁸¹

Fig.7 Causas raras de Hiponatremia por drogas

- Drugs affecting sodium and water homeostasis
- Diuretics
 - Thiazides⁸⁻¹⁸
 - Indapamide¹⁹
 - Amiloride
 - Loop diuretics^{8,14}
 - Drugs affecting water homeostasis
 - Increased hypothalamic production of ADH
 - Antidepressants
 - Tricyclic antidepressants (amitryptiline, protriptyline, desipramine)²⁰
 - Selective serotonin reuptake inhibitors²¹⁻²⁵
 - Monoamine oxidase inhibitors²⁶
 - Antipsychotic drugs
 - Phenothiazines (thioridazine, trifluoperazine)^{27,28}
 - Butyrophenones (haloperidol)²⁹
 - Antiepileptic drugs
 - Carbamazepine,³⁰⁻³⁵ oxcarbazepine,^{33,36,37} sodium valproate³⁸
 - Anticancer agents
 - Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)³⁹⁻⁴²
 - Platinum compounds (cisplatin, carboplatin)⁴²⁻⁴⁴
 - Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide,⁴⁵⁻⁴⁷ melphalan,⁴⁸ ifosfamide⁴⁹)
 - Miscellaneous (methotrexate, interferon α and γ , levamisole, pentostatin, monoclonal antibodies)^{42,50}
 - Opiates⁵¹
 - Potentialiation of ADH effect
 - Antiepileptic drugs
 - Carbamazepine,³⁰⁻³³ lamotrigine⁵²
 - Antidiabetic drugs
 - Chlorpropamide,⁵³⁻⁵⁵ tolbutamide⁵⁶
 - Anticancer agents
 - Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide)⁴
 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs⁵⁷⁻⁶⁰
 - Reset osmostat
 - Antidepressants
 - Venlafaxine⁶¹
 - Antiepileptic drugs
 - Carbamazepine³³

Fig.8 - Hiponatremia: principais drogas e seus mecanismos

Citou a seguir os exames necessários para a avaliação da hiponatremia e da volemia: (Fig.10)

- SANGUE:
 - glicose, colesterol, triglicérides: **pseudo-hiponatremia?**
 - uréia, creatinina: **diagnóstico diferencial, presença de insuficiência renal**
 - Na, K: **avaliação de risco na correção**
 - Relação U:C, ácido úrico ($\downarrow\uparrow 4\text{mg/dl}$), $\uparrow\text{Ht}$: **avaliação de hipovolemia**
 - Função tireoidiana, pico de cortisol pós-estímulo, bicarbonato: **diagnóstico de SIADH.**
- URINA:
 - Rotina, Na, K, creatinina, uréia
- AVALIAÇÃO DA VOLEMIA
 - Rx tórax, TC pulmonar, medida da cava inferior
 - Na U
 - Hipovolemia: $\text{NaU} < 30 \text{ mEq/L}$ (polêmico)
 - FeNa $\frac{\text{NaU} \times \text{Cr}_p}{\text{NaS} \times \text{Cr}_u} \times 100$ FeUréia $\frac{\text{UrU} \times \text{Cr}_p}{\text{UrS} \times \text{Cr}_u} \times 100$
 - Hipovolemia: $< 0,5\%$ Hipovolemia: $< 55\%$
 - Fe A. úrico: hipovolemia $< 10\%$

Fig.9 Avaliação laboratorial da hiponatremia e volemia

O especialista disse que o **FeNa** é o percentual de sódio filtrado que saiu na urina, sofre alterações com diuréticos e é feito em spot de urina e sangue. O **FeUréia**, por sua vez, é útil em pacientes usando diuréticos e o **FeA.úrico** é marcador da ação da angiotensina II no túbulo proximal. Apresentou um teste para se avaliar a hipovolemia. (Fig 10)

• Hipovolemia X SIADH X mista

- Ptes com FeNa e FeUréia próximos do limite

• 2L SF 0,9% em **24h**:

- $\uparrow\text{Na}$ sérico com persistência das Fe \downarrow ($\text{Na} < 0,5\%$): **HIPOVOLEMIA.**
- $\uparrow\text{Na}$ sérico DISCRETO OU INEXISTENTE com $\uparrow\text{Fe}$ ($\text{Na} > 0,5\%$): **SIADH.**

Fig. 10 - Teste hipovolêmico

Continuou definindo o conceito de água livre (**Clearance de água livre**), como calculá-lo, a sua importância no estudo e na terapêutica dos distúrbios de sódio e mostrou como prescrever restrição de fluidos com base neste cálculo. (Fig. 11)

- Capacidade de excreção de água não ligada a substâncias osmóticas. $(U_{\text{Na}} + U_{\text{K}})/S_{\text{Na}}$
- Demonstra a ação renal quanto à hiponatremia:
 - Excretando muita água livre?
 - Retendo água?
 - Não excretando nenhuma água livre?
- Útil na avaliação da resposta terapêutica e na determinação da restrição de fluidos.

Prescrição de restrição fluidos com base na relação Urina / Plasma de eletrólitos (fórmula acima)

Urine:plasma electrolyte ratio	Interpretation of ratio	Fluid restriction prescription
≤ 0.5	Reasonable water clearance	1,000 ml/day
0.5-1.0	Limited water clearance	500 ml/day
≥ 1.0	Negative water clearance (i.e. reabsorption)	0 ml/day

Fig. 11 - Clearance de água livre e prescrição de restrição de fluidos

"Hiponatremia por lesão cerebral pode ser devido à SIADH ou à SCPS e a similaridade nas apresentações clínicas de ambas, pode originar confusão e criar dificuldades no diagnóstico diferencial." Vide na próxima página.

A quarta palestra teve como título “**Síndrome da secreção Inapropriada do ADH (SIADH) e Síndrome Cerebral Perdedora de Sal (SCPS)**” e foi proferida Pelo Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta que a iniciou lembrando que a hiponatremia é a diminuição dos níveis de sódio no sangue abaixo de 132 mEq/l. É classificada como aguda quando está presente até 12 horas e se associa com crises convulsivas em 29% dos pacientes. A taxa de mortalidade é de 50% a maioria por causa da hiponatremia. Já a hiponatremia crônica é aquela com duração de mais três dias, se associa com crise convulsiva em 4% dos casos e a taxa de mortalidade é de 6%, mas nenhuma devido à hiponatremia. Disse que a manifestação clínica da hiponatremia depende também se existe ou não lesão cerebral prévia conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Manifestações clínicas da hiponatremia

Sódio 135-125 mEq/l: assintomático ou sintomas frustrados

Sódio < 124 mEq/l: náusea, vômito, anorexia, fraqueza geral e alterações mentais

Sódio < 120 mEq/l: crise convulsiva, estupor e coma

Outros: paralisia pseudobulbar, alterações reflexas (sinal de Babinski e sinais extrapiramidais)

Continuou mostrando a tabela 2 com as causas mais comuns da hiponatremia e informou que as causas associadas à lesão cerebral seriam analisadas a seguir, enquanto as outras causas fogem ao objetivo proposto. No entanto, disse, é necessário enfatizar que o diagnóstico de hipotireoidismo central baseia-se na dosagem de T4 livre e não de TSH. Isso porque, na grande maioria das vezes, o TSH está normal ou ligeiramente alto e quase nunca suprimido, mas com sua atividade biológica diminuída. Considerou o T4 livre menor do que 1ng/ml, independente do nível TSH, como dosagem tanto para diagnóstico, como para manutenção de reposição hormonal.

A hiponatremia seguindo hemorragia subaracnóidea, traumatismos cranianos ou cirurgia hipofisária, caracteristicamente, se desenvolve de 5 a 9 dias após o evento (freqüentemente no 7º dia). Isto é importante, afirmou Luiz Augusto, pois uma grande parte dos pacientes recebe alta antes do período hiponatrêmico e deveria ser informada acerca dos sintomas de hiponatremia e da necessidade de procurar ajuda médica caso isso ocorra.

Salientou que a hiponatremia por lesão cerebral pode ser devido à SIADH ou SCPS e enfatizou que a similaridade nas apresentações clínicas de ambas, pode

Tabela 2. Causas de hiponatremia

Hemorragia subaracnoidea espontânea

Traumatismos crânioencefálicos

Tumores cerebrais

Tumores de hipófise (principalmente após cirurgia)

Outras causas:

- Hiperglicemia
- Hipertrigliceridemia
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Doença renal ou hepática
- Hipotireoidismo - TSH e T4 livre < 1 ng/ml
- Insuficiência adrenal
- Câncer de pulmão

originar confusão e criar dificuldades no diagnóstico diferencial.

Relatou que a SIADH se deve à liberação não-fisiológica de ADH pela neurohipófise ou à sua produção ectópica em tumores de origem neuroendócrina. Os critérios para a síndrome incluem a hiponatremia com níveis séricos de sódio inferiores a 135 mEq/l. A osmolalidade é menor do que 280 mOsmol/l devido a expansão de volume extracelular, aumento de volume plasmático, relativa hipertonicidade da urina em relação ao sangue, com excreção de sódio maior do que 25 mEq/l e sem evidência clínica de desidratação. Lembrou que, classicamente, após a cirurgia de tumor de hipófise a SIADH seria devido a lesões no trato hipotalâmico - hipofisário que provocaria uma resposta trifásica da diurese relacionada com os níveis de ADH.

Na primeira fase pode ocorrer diabetes insipidus parcial ou total que começa durante ou logo após a cirurgia e persiste por 4 a 5 dias. Segue-se um período de anti-diurese devido à liberação exagerada e não controlada de ADH pelos axônios lesados. Nessa fase, se a administração de água e/ou desmopressina for mantida do mesmo modo que na fase poliúrica inicial, pode ocasionar piora do quadro de intoxicação hídrica, com hiponatremia dilucional importante. Por isso, recomenda-se monitorar os níveis séricos de sódio durante todo o pós-operatório dos pacientes e se ocorrer diminuição dos seus níveis deve-se diminuir a ingestão de água e suspender a desmopressina se estava sendo utilizada. Na fase final, em torno do décimo dia, se a lesão do trato supra-óptico e hipófise foi grande e alta, o diabetes insipidus torna-se definitivo.

Em sequência, descreveu a SCPS como resultado de uma perda renal de sódio durante doença intracraniana

levando à hiponatremia e diminuição do volume do líquido extracelular. A sua presença associada a hiponatremia foi demonstrada em portadores de traumatismo crânio-encefálico, tumores cerebrais, hemorragia subaracnóidea espontânea e após cirurgia transesfenoidal para tumores de hipófise.

A sua fisiopatologia não está clara. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) pode estar envolvido, porque tem origem hipotalâmica e tem sido relacionado à hiponatremia seguindo a hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma cerebral. O BNP inibiria os níveis de aldosterona, contribuindo para a perda renal de sódio.

No Diagnóstico diferencial entre a SIADH e SCPS deve-se considerar que pacientes com a SIADH e SCPS possuem manifestações clínicas idênticas, inclusive com as mesmas causas intracerebrais e a diferenciação pode ser difícil, mas é necessária, já que a fisiopatologia e a terapêutica são diferentes. O tratamento com restrição de líquidos na SCPS, como na SIADH, pode ocasionar depleção de volume e diminuição da perfusão cerebral e aumento na taxa de mortalidade. A infusão de sódio na SIADH, como na SCPS, pode ocasionar mielinose pontina ou extrapontina e a suplementação de líquidos pode intensificar a hiponatremia e anormalidades do sistema nervoso central. A hipovolemia na SCPS e a euvolemia ou hipervolemia discreta na SIADH pode ser a mais importante diferença entre as duas síndromes. A presença da SCPS requer documentação de depleção de volume e que essa seja devido à perda renal de sódio.

O teste da furosemida, desenvolvido no serviço do palestrante, pode diferenciar entre a SIADH e a SCPS. Partiu-se do pressuposto de que a furosemida, quando utilizada no tratamento da SIADH, provoca diurese hiposmótica e rápida normalização do sódio. O teste consiste na injeção endovenosa de furosemida (20 mg) com coleta de amostra de sangue para a dosagem de sódio basal (tempo 0) e após cada hora, durante três horas. A infusão da furosemida provoca aumento significativo dos níveis de sódio nos pacientes com a SIADH e uma diminuição ou manutenção dos níveis baixos de sódio nos pacientes com a SCPS, sendo discriminatório entre as duas síndromes.

Dr. Luiz Augusto, discutindo o tratamento da hiponatremia, apresentou um quadro, publicado pelo seu grupo na Brasília Medica 2006;43:63-8, onde ensina como se deve tratar esta condição de acordo com a presença da SCPS ou da SIADH. Lembra que correção rápida da hiponatremia pode ocasionar um evento grave e debilitante que é a mielinólise pontina

Quadro mostrando as diferenças no tratamento da SCPS e SIADH

Síndrome cerebral da perda de sódio^{24,11,12}	
Natremia (mEq/l)	> 130: NaCl oral 1 a 3 g/dia. A maioria não necessita de tratamento específico 121 a 130: NaCl 0,9% ou suplementação oral (4 a 12 g) <120: NaCl 3,6% - 40 a 120 mEq/hora, a depender do quadro clínico e dos níveis de sódio.
Fludrocortisona:	0,1 a 0,4 mg/dia por via oral.
Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético^{1,4,9,10}	
Natremia (mEq/l)	>130: restringir líquidos a 1200 ml/dia 126 a 130: restrição de 800 ml/dia <125: restrição de 600 ml/dia
Furosemida (20 a 40 mg/dia intravenosa):	monitorar o sódio a cada três horas nas primeiras doze horas

extra-pontina e, ainda, que a sua frequência depende do tempo de evolução e da intensidade da hiponatremia: se essa ocorre a menos de 24 h, a correção rápida melhora os sintomas, alivia o edema cerebral e não se associa com a mielinólise, principalmente se a natremia estiver acima de 120 mEq/l. Contudo, se a hiponatremia é crônica, com sódio menor do que 105 mEq/l, a correção na velocidade igual ou maior do que 18 mEq/l, em 48 horas, associa-se com a lesão cerebral em 50% dos indivíduos. Para preveni-la preconiza-se não aumentar a concentração sérica de sódio mais do que 0,7 mEq/l/hora, não excedendo a 20 mEq/l/dia.

Como já havia dito, a SCPS associa-se com deficiência de aldosterona, provavelmente pela inibição exercida pelo BNP e, por isso, a fludrocortisona é usada no tratamento da hiponatremia nessa condição. Seus efeitos adversos incluem hipocalcemia, edema pulmonar e hipertensão arterial sistêmica, devendo ser usada com cautela.

Informou que recentemente, o conivaptan, um antagonista dos receptores V1a/V2 do ADH, tem sido usado no tratamento da hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica, mas é contra-indicada na síndrome cerebral perdedora de sal e na potomania/polidipsia psicogênica.

Concluindo, disse que a hiponatremia seguindo lesão cerebral pode ser devido à SIADH ou à SCPS e a determinação do estado volêmico é essencial para o diagnóstico diferencial já que, portadores de SIADH caracterizam-se por serem euvolêmicos ou hipervolêmicos, enquanto aqueles com a SCPS são hipovolêmicos. O tratamento da SIADH é o oposto do preconizado para a SCPS. Enquanto a SIADH necessita restrição de líquidos e/ou furosemida para diminuir o volume de água extracelular, o tratamento da SCPS, ao contrário, implica em reposição de volume com fornecimento de suplementação de sódio e líquidos. A fludrocortisona pode ser uma boa alternativa.

Após um breve intervalo o Dr. Luiz Augusto iniciou o 5º. e último tema da 4ª. SD: **“Diabetes Insipidus (DI)”**. Falou que ele pode ser de origem central, por deficiência na síntese ou na secreção do ADH, ou nefrogênico quando associado à deficiência na ação renal do ADH.

Relatou que as causas genéticas do DI central são: herança autossômica dominante (glicina-57-serina ou glicina-17-valina do resíduo da neurofisina II), herança autossômica recessiva (deleção mitocondrial de 4p16; prolina-7-leucina do ADH; forma recessiva ligada ao X e a síndrome de Wolfram) e malformações congênitas como a displasia septo-óptica, agenesia ou hipogenesia da hipófise, síndromes holoprosencefálicas, lábio leporino, palato em ogiva e outros defeitos craniofaciais da linha média. Já as causas do DI central adquirido são: presença de tumores cerebrais primários ou metastáticos (região do hipotálamo-hipófise), mas quase nunca é devido a tumor de hipófise isolado, processos infiltrativos de doenças como linfoma, leucemia, histiocitose X e sarcoidose, de infecções como a tuberculose, meningite, encefalite, alterações vasculares como na síndrome de Sheehan, aneurisma, trombose e anemia falciforme; traumatismo craniano e neurocirurgia de lesões localizadas na região do hipotálamo-hipófise.

Alertou que falaria mais do DI secundário à cirurgia de hipófise em função da importância que está assumindo representando 30% dos casos. Continuou dizendo que na maioria das vezes é benigno e transitório, com recuperação alguns dias após o procedimento, mas 0,5 a 15% dos casos pode se tornar permanente (quando 90% dos neurônios do trato supra-óptico são destruídos bilateralmente). Alguns pacientes desenvolvem um comportamento trifásico em que o DI aparece nos primeiros cinco dias, seguindo-se de antidiurese por 4 a 5 dias e depois o retorno do diabetes insipidus, que geralmente é permanente.

O diagnóstico de diabetes insipidus é feito com o relato de poliúria (4 a 18 litros/dia), abrupta, dentro de 24 a 48 horas após o procedimento cirúrgico e polidipsia

com preferência por água gelada. Caracteristicamente, ocorre excreção de urina diluída no pós-operatório de 2,5 a 3,0 ml/kg/peso e deve-se afastar a possibilidade de diurese osmótica (diabetes mellitus pelo uso de doses altas de glicocorticóides no perioperatório) ou por sobrecarga de líquido, sendo necessário suspender a infusão de líquido e monitorar sódio.

A avaliação laboratorial não inclui de rotina o teste de restrição líquida clássico. É suficiente a determinação da presença de urina diluída, com densidade menor que 1.005 e osmolalidade menor 200 mOsm/kg H₂O, osmolalidade plasmática normal ou aumentada e natremia ≥ 145 mEq/l com diurese hipotônica mantida. Informou que o tratamento inicial do DI após a cirurgia de hipófise depende da intensidade da poliúria e da capacidade do paciente ingerir água para corrigir a perda de líquido de acordo com a sede. O monitoramento inclui medir a cada 4 a 6 h a ingestão e excreção de líquidos, a osmolalidade ou densidade urinária e a natremia.

A reposição do déficit de ADH com a desmopressina (dDAVP) está indicada quando o paciente não consegue repor por via oral a água perdida pela diurese e afirmou que isso ocorre quando a lesão dos neurônios foi total e o paciente urina seis ou mais litros e quando esta em coma. O dDAVP pode ser usado por via oral, nasal ou parenteral. Por via intranasal utiliza-se de 10 a 40 µg/dia e a concentração máxima sanguínea ocorre após 60 minutos. Por via parenteral utiliza-se de 1 a 2 µg endovenosamente ou subcutâneo. Pode-se repetir a dose se a diurese mantém-se 200 a 250 ml/h, com a densidade menor que 1.005 ou osmolalidade menor que 200 mOsm/kg H₂O.

No caso de monitoramento do DI transitório ou daquele com resposta trifásica, aconselhou observar se ocorre balanço líquido positivo diário maior que 2 litros e considerar a presença da SIADH; nesse caso, retirar o dDAVP e restringir líquido com o objetivo de manter a natremia normal é a conduta adequada, ponderou.

Hospital Felício Rocho –Belo Horizonte –MG
Serviço de Endocrinologia e Metabologia



This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.