

Hiponatremia: conduta na emergência*

Hyponatremia: management in the emergency

João Kleber de Almeida Gentile¹, Marcella Monique Castanho Barros Haddad¹, Juliana Alencar Simm², Milena Perez Moreira²

*Recebido da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID) - Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Definir e atualizar protocolos de tratamento e condutas em pacientes com hiponatremia na emergência médica com enfoque no diagnóstico causal da doença e métodos de correção do sódio sérico, consultando estudos de revisão sobre hiponatremia e distúrbios hidroeletrólíticos dos últimos 10 anos nas bases de dados LILACS, MedLine, BIREME, *N England J Med* e *Lancet*, a fim de estabelecer um protocolo de tratamento de hiponatremia na emergência. A grande prevalência da hiponatremia na emergência e como complicação aguda de inúmeras doenças, justificada pela grande dificuldade encontrada na correção dos eletrólitos de forma eficaz e que melhorem o prognóstico do paciente quando tratado precocemente.

CONTEÚDO: A hiponatremia é caracterizada como o valor de sódio sérico menor que 136 mEq/L, sendo o distúrbio eletrólítico mais frequentemente encontrado na prática clínica, presente em 6% dos pacientes internados. O tratamento da hiponatremia leva em consideração a classificação dos seus tipos, quanto a sua osmolalidade e em alguns casos à relação com a volemia do paciente, sendo feita na maioria dos casos de forma não controlada e com valores aproximados, não levando em conta outras características dos pacientes. Decorrente da grande dificuldade de se estabelecer a forma mais correta de se corrigir a volemia do paciente e a reposição do sódio, a elaboração de um guia de pro-

cedimentos e condutas a serem adotadas se justifica meio a grande prevalência da condição em pacientes portadores de doenças agudas e crônicas e frente à dificuldade de se estabelecer o tratamento mais efetivo nessas condições. As terapêuticas disponíveis seja a restrição hídrica, infusão de soluções ou uso de diuréticos são frequentemente ineficazes e com resultados nem sempre previsíveis, com potenciais efeitos secundários como a mielinólise pontina central.

CONCLUSÃO: A hiponatremia é uma condição clínica comum na prática médica, sendo uma emergência responsável por altas taxas de complicações em pacientes internados. Pode manifestar-se de diferentes formas e devem ser prontamente reconhecidas pelo médico a fim de se estabelecer a correção do distúrbio eletrólítico, assim como iniciar o tratamento da doença de base do paciente. O objetivo de o tratamento ser a correção dos eletrólitos deve-se tratar cada indivíduo separadamente, levando em consideração as comorbidades e condições clínicas apresentadas no momento do tratamento.

Descritores: Complicações, Hiponatremia, Tratamento.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Define and update treatment protocols and behaviors in patients with hyponatremia in medical emergencies with focus on casual diagnosis of the disease and methods of correction of serum sodium rising review articles on hyponatremia and electrolyte disturbances in the last 10 years in databases such as LILACS, MedLine, *N England J Med*, and *Lancet* in order to establish a protocol for treatment of hyponatremia in the emergency. The high prevalence of hyponatremia in emergency and as a complication of many acute diseases, justified by the great difficulties encountered by medical in the correction of electrolyte effectively and to improve the prognosis when treated early.

CONTENTS: Hyponatremia is characterized as the value of serum sodium less than 136 mEq/L, being the most common electrolyte disorder encountered in clinical practice, affecting 6% of hospitalized patients. The treatment of hyponatremia takes into account the classification of types of hyponatremia and its osmolality and in some cases the relationship with the patient blood volume, being made in most cases in an un-

1. Graduando de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil

2. Médica Estagiária do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 17 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 22 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

João Kleber de Almeida Gentile

Av. Cipriano Rodrigues, 416/124 Bloco 4 – Vila Formosa

03361-010 São Paulo, SP.

E-mail: joaokleberg@gmail.com

controlled way and with approximate values, not taking into account other features patients. Due to the great difficulty in establishing the best thing to correct the patient's blood volume replacement and sodium, the preparation of a guide to procedures and measures to be adopted is justified through the wide prevalence of the condition in patients with acute and chronic and facing difficulty in establishing the most effective treatment in these conditions.

The available treatment is fluid restriction, infusion solutions or diuretics are often ineffective and results not always predictable, with potential side effects such as central pontine myelinolysis.

CONCLUSION: Hyponatremia is a common clinical problem in medical practice, and an emergency responsible for high rates of complications in hospitalized patients. Hyponatremia can manifest itself in different ways and should be readily recognized by the physician in order to establish the correction of electrolyte disturbances, and initiate treatment of the underlying disease of the patient. Even the goal of treatment is correction of electrolytes should be to treat each individual separately, taking into account comorbidities and clinical conditions presented at the time of treatment.

Keywords: Complications, Hyponatremia, Treatment.

INTRODUÇÃO

A hiponatremia representa a diminuição da concentração sérica de sódio (Na^+) em relação à água no corpo, definida como uma concentração de sódio < 136 mEq/L, tendo como causa inúmeros fatores orgânicos, principalmente os relacionados com a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico. A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais frequente na prática clínica, ocorrendo em aproximadamente em 6% dos pacientes internados. Segundo Douglas e col.¹ a taxa de hiponatremia (< 136 mEq/L) é em torno de 22%, sendo que 1% a 4% apresentam sódio sérico menor que 130 mEq/L. Em 2004, Freda, Davidson e Hall² realizaram estudo com 2.800 pacientes internados, encontrando-se a hiponatremia < 135 mEq/L em 15% dos pacientes, sendo que em 5% foram encontrados valores séricos menores que 125 mEq/L, com presença de sintomas neurológicos.

Goh³ relatou taxa de mortalidade em pacientes com hiponatremia 17,9% maior em relação aos que não tinham desenvolvido hiponatremia.

DISTÚRBO DO EQUILÍBRIO DO SÓDIO

O sódio (Na^+) é o íon mais importante do espaço extracelular, sendo que sua manutenção depende do seu balanço em níveis fisiológico. É mantido pelo organismo em níveis estreitos (Na^+ sérico = 136 a 145 mEq/L), existindo vários mecanismos envolvidos no seu controle como, osmorre-

ceptores, barorreceptores, mecanismos extra-renais e sistema renina-angiotensina-aldosterona. Alterações no equilíbrio de sódio plasmático, com aumento ou diminuição da sua concentração, levam aos estados de hipernatremia ou hiponatremia.

Existe uma estreita relação entre a água e o sódio, de tal modo que os distúrbios desses dois elementos não devem ser tratados de maneira independente.

HIPONATREMIA

A hiponatremia é definida como a concentração sérica de sódio (Na^+), inferior a 136 mEq/L (normal de 136-145 mEq/L), sendo associada com diversas doenças, e quase sempre é resultado de retenção hídrica. As principais causas de hiponatremia estão apresentadas no quadro 1¹. Na maioria das vezes, esse problema é devido à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), embora a excreção de água livre possa estar limitada em algumas situações, como na insuficiência renal crônica.

Enquanto a hipernatremia sempre denota hipertonicidade (hiperosmolalidade), a hiponatremia pode estar associada à baixa tonicidade (hiposmolalidade) normal (isosmolalidade) ou aumentada (hiperosmolalidade). A osmolalidade efetiva ou tonicidade refere-se à contribuição da osmolalidade dos solutos, tais como sódio e glicose, que não podem se deslocar livremente através das membranas celulares, induzindo, portanto, deslocamento transcelular de água.

QUADRO CLÍNICO

Na grande maioria das vezes a hiponatremia se apresenta de forma assintomática, tornando-se sintomática quando a concentração sérica de Na^+ está menor que 125 mEq/L.

Os sintomas da hiponatremia são inespecíficos e ocorrendo em inúmeras situações clínicas. Os sintomas que primariamente se manifestam são os neurológicos e sempre relacionados à gravidade, e particularmente, com a rapidez com que há mudanças na concentração plasmática de sódio. A diminuição da osmolalidade plasmática no cérebro cria um gradiente que força a entrada de água dentro das células nervosas, levando ao edema e lesão celular neuronal.

Os sintomas mais comumente encontrados na hiponatremia são: letargia, apatia, desorientação, parestesia, anorexia, náuseas, vômitos e agitação. Os sinais clínicos mais comuns são: sensibilidade alterada, reflexos profundos diminuídos, respiração de Cheyne-Stokes, hipotermia, reflexos patológicos, paralisia pseudobulbar e convulsões.

CLASSIFICAÇÃO

Com base na osmolalidade sérica, consegue-se distinguir as condições clínicas e etiológicas das diversas causas de hipo-

Quadro 1 – Causas de hiponatremia hipotônica⁴.

Volume Extracelular Diminuído	Volume Extracelular Aumentado	Volume Extracelular Normal
Perda renal de sódio	Insuficiência cardíaca congestiva	Diuréticos tiazídicos
Diuréticos	Cirrose	Hipotireoidismo
Diurese osmótica	Síndrome nefrótica	Insuficiência adrenal
Insuficiência adrenal	Insuficiência renal aguda e crônica	SIHAD
Nefropatia perdedora de sal	Gravidez	Neoplasias
Acidose tubular aguda		Psicose aguda
Cetonúria		Lesão do sistema nervoso central
Diarreia e vômitos		Doenças inflamatórias
Hemorragia		Doenças desmielinizantes
Sudorese excessiva		Hemorragia
Sequestro “terceiro espaço”		Traumas
Obstrução intestinal		Fármacos/medicamentos
Peritonite		Doenças pulmonares
Pancreatite		Infecções/sepsis
Lesão muscular		Insuficiência respiratória aguda
Queimados		Ventilação com pressão positiva
		Pós-operatório
		Dor
		SIDA

SNC = sistema nervoso central; SIHAD = síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

natremia, conseguida através da fórmula:

$$\text{Osmolalidade sérica} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{glicose}/18 + \text{ureia}/6$$

A osmolalidade sérica normal encontra-se entre 280 e 295 mOsm/kg H₂O, podendo assim caracterizar a hiponatremia quanto à hiposmolalidade (< 280 mOsm/kg H₂O), isosmolalidade (entre 280 e 295 mOsm/kg H₂O) ou hiperosmolalidade (> 295 mOsm/kg H₂O)¹.

A hiponatremia é classificada quanto a sua osmolaridade da seguinte forma (Figura 1)¹:

- Pseudo-hiponatremia: hiponatremia com isosmolalidade (entre 280 e 295 mOsm/kg H₂O) causada pelo aumento da concentração de grandes moléculas de lípidos (triglicéridos > 1000 mg/dL e de proteínas (>10 g/dL)) que ao deslocar parte da água extracelular, reduz a fração plasmática de sódio, sem alterar a volemia;
- Hiponatremia hipertônica: hiponatremia com hiperosmolalidade (> 295 mOsm/kg H₂O) ocorre devido à presença de solutos osmoticamente ativos, como manitol e glicose com consequente translocação de água do espaço intra para o extracelular com perda de Na⁺ pela diurese osmótica;
- Hiponatremia hipotônica: hiponatremia com hiposmolalidade (< 280 mOsm/kg H₂O) em que, na ausência de pseudo-hiponatremia, ou da presença de outros solutos osmoticamente ativos, a hiponatremia evolui com hipotonicidade. As principais causas de hiponatremia hipotônica estão apresentadas no quadro 1⁴.

É necessária a avaliação do volume extracelular, pois pode haver hiponatremia com sódio sérico total alto, normal ou baixo, podendo ser classificada de acordo com a volemia do paciente como a seguir:

- Hipervolemia: resulta da diminuição da excreção renal de água, com consequente expansão da água corporal total, maior do que o sódio, e a diminuição do sódio sérico. São causas comuns a insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e insuficiência renal;
- Euvolemia: a hiponatremia associada com euvolemia inclui as situações clínicas como o hipotireoidismo, deficiência de corticosteroides, estresse emocional, dor, uso de fármacos que estimulam a liberação dos inibidores das prostaglandinas (HAD), nicotina, clorpropamida, tolbutamida, clofibrato, ciclofosfamida, morfina, barbitúricos, vincristina, carbamazepina, tegretol, acetaminofen, fluoxetina e sertralina e síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD);
- Hipovolemia: deve-se avaliar a concentração de sódio urinário que pode estar baixa (< 20 mEq/L), devido à ávida reabsorção tubular de sódio pelo rim ou a concentração urinária de sódio alta (> 20 mEq/L), deve-se considerar que o rim não está respondendo apropriadamente e essas perdas são as causas da hiponatremia. As causas mais frequentes são: perdas gastrintestinais ou para o terceiro espaço, perda renal (diuréticos), nefrite perdedora de sal, doença de Addison, diurese osmótica, cetonúria e diabetes mal controlada.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A conduta inicial no paciente com suspeita de hiponatremia consiste na avaliação da sua história clínica e no exame físico incluindo o exame neurológico e estado volêmico. Deve-se incluir na investigação clínica a dosagem do sódio

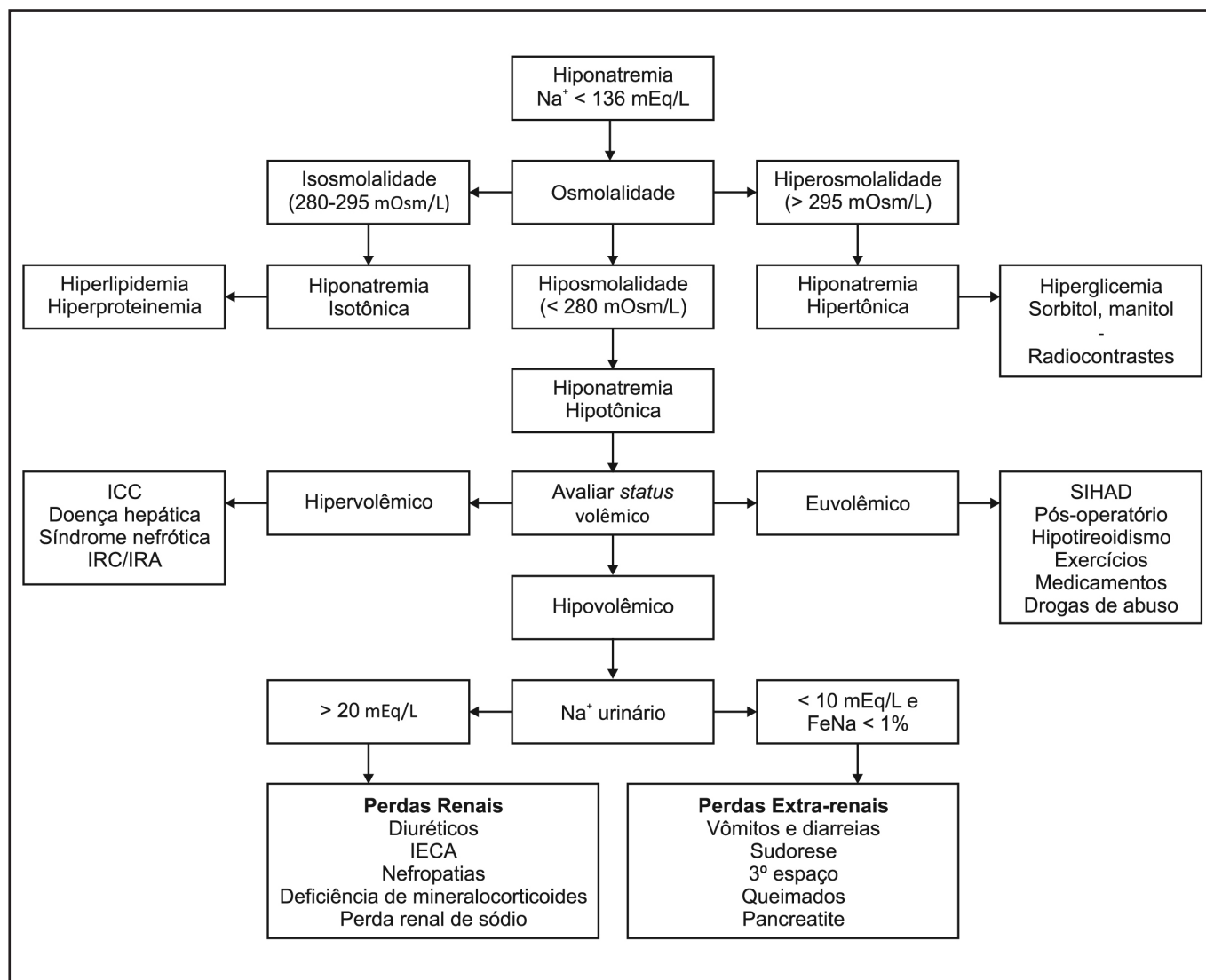


Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico da hiponatremia¹

SIHAD = secreção inapropriada de hormônio antidiurético; IECA = inibidores de enzimas conversoras da angiotensina; ICC = isquemia cardíaca congestiva

sérico, potássio, glicemia, ureia, creatinina, ácido úrico, osmolalidade plasmática e urinária e sódio urinário (FENa) a fim de investigar a causa básica e as comorbidades que influenciam na concentração de sódio.

As comorbidades mais comumente associadas à hiponatremia são: hiperglicemia, insuficiência cardíaca congestiva, pós-operatório, insuficiência renal, câncer, doença intracraniana, uso de diurético, doença hepática, doenças pulmonares e grandes queimados.

TRATAMENTO

Ainda não existe um consenso sobre o tratamento da hiponatremia, entretanto se sabe que para aperfeiçoar o tratamento, as condutas devem ser individualizadas, levando em consideração as comorbidades dos pacientes, o tipo e a causa da hiponatremia.

Hiponatremia aguda sintomática

Desenvolve-se em menos de 48h, geralmente com manifestações neurológicas agudas, podendo ocorrer convulsões ou encefalopatia hiponatrêmica, resultantes do edema cerebral. O sódio sérico geralmente se apresenta menor que 130 mEq/L.

Na hiponatremia aguda a correção do sódio deve ter como meta a reposição de 1 a 2 mEq/L/h até a melhora dos sintomas, ou até os níveis de sódio sérico chegar a 120 mEq/L. Em pacientes com sintomas neurológicos não se deve repor mais de 12 mEq/L em 24h e mais 18 mEq/L em 48h pelo risco de desmielinização osmótica, que causa a mielinólise pontina central.

O tratamento mais comumente usado é a administração de solução fisiológica a 3% em taxa de 1-2 mL/kg/h em adição à um diurético de alça. Solução salina hipertônica pode ser usada em pacientes com sintomas neurológicos graves em

uma taxa de 4-6 mL/kg/h, principalmente quando a convulsão esta presente.

Hiponatremia crônica sintomática

A hiponatremia crônica se apresenta com duração superior à 48h, sendo que sua correção exige muito cuidado por causa da adaptação osmótica sofrida pelo cérebro em regime de hiponatremia prolongada.

Monitorização frequente desses pacientes deve ser feita pelo risco aumentado de desmielinização osmótica irreversível, com progressão para mielinólise pontina central.

A correção deve ser limitada a não mais que 10-12 mEq/L no primeiro dia de tratamento e 6 mEq/L nos dias seguintes, até a correção dos valores séricos. Geralmente a correção é feita com uma taxa de 0,5 mEq/L/h.

Tabela 1 – Soluções para correção da hiponatremia⁴

Solução	Na ⁺ (mEq/L)	Distribuição para o LEC (%)
Fisiológica a 5%	855	100 *
Fisiológica a 3%	513	100 *
Fisiológica a 0,9%	154	100
Ringer com lactato	130	97
Fisiológica a 0,45%	77	73
Fisiológica a 0,2 % em glicose a 5%	34	55
Glicose a 5%	0	40

LEC = líquido extracelular

*Induzem remoção por osmose de água do compartimento intracelular

Por exemplo:

Paciente: Na⁺ = 110 mEq/L, peso = 80 kg

Reposição com solução fisiológica a 3% (NaCl) = 513 mEq/L

Meta: 12 mEq/L em 24h

- 3 mEq/L em 3h

- 9 mEq/L em 21h

Correção de Na⁺ sérico (mEq/L) = Na⁺ infundido – Na⁺ sérico/água corporal total + 1

Correção de Na⁺ sérico = 513 mEq/L – 110 mEq/L / 80 x 0,6 + 1

Correção de Na⁺ sérico = 403 / 49

Correção de Na⁺ sérico = 8,22 mEq/L

- 3 mEq/L / 8,22 mEq/L = 0,364 ou 364 mL em 3h = 121 mL/h

- 9 mEq/L / 8,22 mEq/L = 1,094 ou 1094 mL em 21h = 52 mL/h

Total = 1458 mL/24h de SF a 3%

A correção adequada da hiponatremia com taxa de infusão correta envolve cálculos complexos. Adrogue e Goh⁴ descreveram a forma mais correta de calcular o volume apropriado de taxa de administração em pacientes com e sem sintomas.

Todos os pacientes com hiponatremia sintomáticos com concentração urinária > 200 mOsm/kg e euvolêmico, ou pacientes hipovolêmicos necessitam de administração de solução fisiológica⁴. A correção da concentração de sódio pode ser feita através da fórmula:

Correção de Na⁺ sérico (mEq/L) = Na⁺ infundido – Na⁺ sérico/água corporal total + 1

Água corporal = calculada como fração de peso (peso x índice). O índice para adultos e crianças é de 0,6. Para mulheres e idosos 0,45-0,5. A fórmula estima o efeito de um litro de qualquer solução infundida no sódio sérico⁴.

Existem inúmeras soluções que podem ser usadas no tratamento da hiponatremia, não existindo um consenso sobre a melhor solução a ser usada, já que o tratamento é individualizado e deve ser feito de acordo com as condições clínicas dos pacientes. As principais soluções que podem ser utilizadas e a concentração de sódio disponível estão apresentadas na tabela 1⁴.

Antagonistas da vasopressina

O tratamento com antagonistas da vasopressina se baseia na hiponatremia com retenção de água, resultado do excesso de vasopressina.

A abordagem envolve os antagonistas dos receptores V2 de vasopressina, que podem ser encontrados nas células do túbulo coletor. Os receptores V2 estimulam a adenilciclase que promove a formação de adenosina monofosfato cíclico e AMPcíclico, promovendo a síntese de aquaporina-2 (AQ2).

A AQ2 é incorporada na membrana plasmática permitindo a reabsorção de água. A inibição dos receptores de vasopressina parece diminuir esse processo, aumentando a excreção de água livre e diminuindo a excreção de sódio, diminuindo a diluição de sódio (hiponatremia)⁵.

Os principais exemplos de antagonistas dos receptores de vasopressina e sua função estão expressos na tabela 2⁵.

Tabela 2 - Características dos antagonistas dos receptores da vasopressina⁵

	Lixivaptan (VPA-985)	Tolvaptan (OPC-41061)	Conivaptan (YM-087)	Satavaptan (SR-121463)
Efeito receptor V2:V1	100 para 1	29 para 1	1 para 10	112 para 1
Administração	Oral	Oral	Venosa	Oral
Dose	100-200 mg/dia/7 dias	15-60 mg/dia/30 dias	20 mg <i>bolus</i> + 40-80 mg/dia	25-50 mg/dia/5-23 dias
Excreção de Na ⁺ /24h	Igual ou aumentada	Igual	Igual	Igual
Indicação	ICC, SIHAD e cirrose	ICC, SIHAD e cirrose	SIHAD e ICC	SIHAD

ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; SIHAD = secreção inapropriada de hormônio antidiurético

DISCUSSÃO

Apesar de existirem inúmeros estudos sobre o uso dos antagonistas dos receptores de vasopressina, ainda pouco se sabe sobre as repercussões futuras do tratamento com esses fármacos, apesar de já serem observadas melhora no quadro clínico e da qualidade de vida em pacientes cirróticos e com insuficiência cardíaca congestiva; entretanto, sem terem mostrado até o momento o aumento da sobrevivência nesse grupo em específico.

Ainda que esses fármacos estejam sendo liberados para serem usadas no tratamento da hiponatremia, se considera como melhor escolha terapêutica, a reposição volêmica com reposição de sódio e outros eletrólitos sempre levando em consideração e tratando a causa base da hiponatremia e condições patológicas associadas.

REFERÊNCIAS

1. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 3):S4-12.
2. Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004;71(8):639-50.
3. Adrogué Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician* 2004;69:2387-94.
4. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
5. Olszewski W, Gluszek J. Vasopressin antagonists in treatment of hyponatremia. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(8):356-62.
6. Barbosa AP, Sztajn bok J. Fluid and electrolyte disorders. *J Pediatr* 1999;75(Suppl 2): S223-33.
7. Vieira OM, Moysés MN. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. *Medicina, Ribeirão Preto* 2003;36:325-37.
8. Évora PRB, Reis CL, Ferez MA, et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática. *Medicina, Ribeirão Preto* 1999;32:451-69.
9. Al-Salman J, Kemp D, Randall D. Hyponatremia. *West J Med* 2002;176(3):173-6.
10. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004;170(3):365-9.
11. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064-72.
12. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166(8):1056-62.
13. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008;47(10):885-91.
14. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, et al. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:(Suppl17):S10-4.
15. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: research and development of conivaptan hydrochloride (YM087), a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol Sci* 2009;109(1):53-9.
16. O'Connor RE. Exercise-induced hyponatremia: causes, risks, prevention, and management. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 3):S13-8.
17. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):70-6.
18. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the Everest Outcome Trial. *JAMA* 2007;297(12):1319-31.