

Distúrbios na Secreção e Ação do Hormônio Antidiurético

revisão

RESUMO

A manutenção da constância da osmolalidade plasmática e do equilíbrio hidroeletrólítico deve-se à regulação do volume extracelular e da natremia, através da integração entre as ações do hormônio antidiurético (ADH), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o mecanismo da sede. Distúrbios na síntese, secreção ou ação do ADH podem resultar em síndromes poliúricas, em que ocorre excreção aumentada de urina hipotônica, resultante da ingestão excessiva de água, secreção ou ação inadequadas do ADH ou alterações nos canais de água da aquaporina-2 (AQP₂). A hiponatremia pode ocorrer por depleção de sal, mecanismos dilucionais ou metabólicos, além de ser uma freqüente ocorrência após a cirurgia hipofisária, tendo sido descrita em 9 a 35% de pacientes operados. A causa pode ser devida a uma lesão transitória ou definitiva da hipófise posterior, a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) ou, mais freqüentemente, a síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS). A apresentação clínica de ambas as síndromes é similar e o diagnóstico diferencial pode apresentar dificuldades. A determinação do estado volêmico é essencial para o diagnóstico, já que os pacientes portadores de SIADH caracterizam-se por serem euvolêmicos ou hipervolêmicos, enquanto aqueles com a SCPS são hipovolêmicos. Os critérios para o diagnóstico incluem parâmetros clínicos, determinação da osmolalidade plasmática e urinária e os testes de restrição hídrica, sobrecarga hipertônica e o da furosemida, importante na discriminação entre SIADH e SCPS. O tratamento das síndromes poliúricas depende da etiologia e inclui o uso de análogos do ADH, diuréticos, ou outras drogas tais como clorpropamida, clofibrato, corticóides e carbamazepina. O tratamento da SIADH necessita de 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, sendo que a fludrocortisona pode ser uma boa alternativa terapêutica. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:467-481)

Descritores: Hormônio anti-diurético (ADH); Hiponatremia; Diabetes insípido; Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH); Síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS); Cirurgia hipofisária

ABSTRACT

Abnormalities of ADH Secretion and Action.

The maintenance of normal plasma osmolality depends on the interaction of some complex mechanisms that regulates the extracellular fluid and sodium levels, involving antidiuretic hormone (ADH) actions, thirst, and the renin-angiotensin-aldosterone system. The hyponatremia may be caused by salt depletion, dilution mechanisms, or metabolic disturbances and is a frequent occurrence after the pituitary surgery, affecting 9 to 35% of these patients. Its causes can be the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) or, more frequently, the cerebral salt-wasting syndrome (CSWS). The clinical presentation of both syndromes is similar and the differential diagnosis may be difficult.

Luciana A. Naves
Lucio Vilar
Augusto César F. Costa
Lucilia Domingues
Luiz Augusto Casulari

Disciplina de Endocrinologia, Área de Clínica Médica (LAN, ACFC, LD, LAC), Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; Unidade de Neurocirurgia, Hospital de Base do Distrito Federal (LAC), Escola Superior em Ciências da Saúde-ESCS; e Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (LV).

Recebido em 17/04/03
Aceito em 09/05/03

The determination of the volemic state is essential for the diagnosis, since the patients with the SIADH are characterized for being euvoletic or hypervolemic, while those with CSWS are hypovolemic. Several methods are used to detect the volemic state of those patients, such as the determination of plasma and urinary osmolality, water deprivation test, hypertonic load test and the test of the furosemide that can be discriminatory for the SIADH and CSWS. The treatment of polyuric syndromes depends on their etiology, and includes vasopressin analogs (dDAVP), diuretics (chlorothiazide, hydrochlorothiazide and amiloride), and other drugs such as clorpropamide, hydrochlorothiazide, clofibrate, glucocorticoids, carbamazepine and indomethacin. The treatment of SIADH needs fluid restriction and/or furosemide to reduce the extracellular volume. In contrast, the treatment of CSWS requires volume replacement with supply of sodium and liquids, and the fludrocortisone can be a good therapeutic alternative. The diagnosis and treatment of these syndromes are discussed in view of the literature. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:467-481)

Keywords: Antidiuretic hormone; Hyponatremia; Diabetes insipidus; Syndrome inappropriate secretion of antidiuretic hormone; Cerebral salt wasting; Pituitary surgery

O CONTROLE DO BALANÇO HÍDRICO SE DÁ através de um sistema integrado complexo, que envolve a entrada e o débito de água no organismo. O Hormônio Antidiurético (ADH), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o mecanismo da sede permitem a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e da constância da osmolalidade plasmática (P_{osm}). Elevações mínimas da osmolalidade são percebidas imediatamente pelos osmorreceptores, e mais tardiamente pelos barorreceptores, desencadeando um processo que resulta no estímulo da secreção do ADH e na ativação do mecanismo da sede. A secreção ou ação inadequadas do ADH, alterações nos canais de água da aquaporina-2 (AQP₂) ou ingestão aumentada de água, resultam nas síndromes poliúricas.

ESTRUTURA QUÍMICA DO ADH

O ADH, ou vasopressina, é um nonapeptídeo com peso molecular de 1228kDa (1). A ligação sulfídica entre resíduos de cisteína nas posições 1 e 6 forma uma estrutura em anel, conforme mostrado na figura 1. A presença da asparagina na posição 5, prolina na posição

7 e glicina na posição 9 são muito importantes para a sua atividade biológica (2).

SÍNTESE DO ADH

O ADH origina-se de um pré-pro-hormônio com 168 aminoácidos. Esse polipeptídeo contém uma seqüência de peptídeo sinal (resíduos -23 a -1) cuja função é assegurar a incorporação do pré-pró-hormônio nos ribossomos dos neurônios dos núcleos supra-óptico (NSO) e para-ventricular (NPV) do hipotálamo. A remoção da seqüência de peptídeo sinal dá origem ao pró-hormônio com 145 aminoácidos que é, então, transportado em grânulos neurosecretórios através do trato supra-óptico-hipofisário. Esse pró-hormônio sofre a ação sucessiva de endopeptidases (clivagem entre os aminoácidos -1 e 1; 12 e 13; 106 e 107), exopeptidases (remoção dos aminoácidos 11, 12, 106), monooxigenases (hidroxilação da glicina na posição 10) e liases (formação da glicinamida na posição 9), dando origem a três polipeptídeos: a vasopressina (resíduos 1-9), a vasopressina-neurofisina II (VP-NPII) (resíduos 13-105) e um glicopeptídeo chamado copeptina (resíduos 107-145) (3). A clivagem da molécula do pró-hormônio pela ação dessas enzimas pode ser visualizada na figura 2.

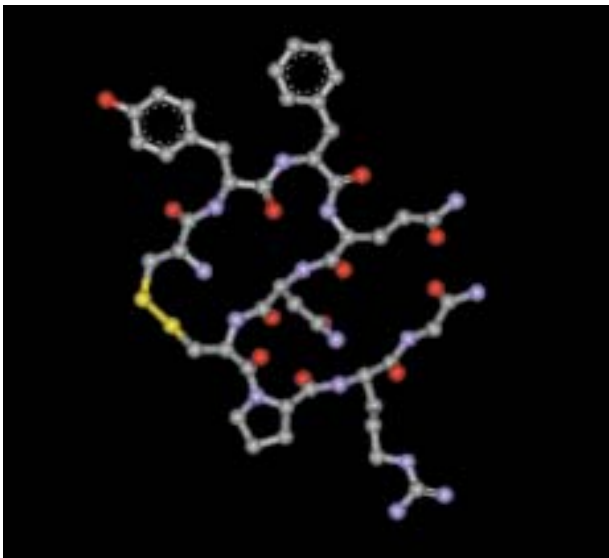


Figura 1. Estrutura tridimensional da molécula do Hormônio Antidiurético (ADH). Os carbonos estão representados na cor cinza, os hidrogênios na cor branca, os oxigênios na cor vermelha, os nitrogênios na cor azul e as pontes di-sulfeto em amarelo. Programa Isis™ Draw, 2,4. Gentilmente cedido pelo Prof. Luiz Alberto Simeoni, Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade de Brasília, 2003.

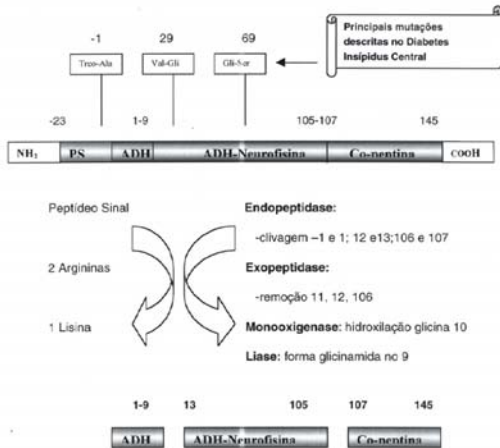


Figura 2. Principais enzimas envolvidas na clivagem do pré-hormônio que dá origem ao ADH, complexo ADH-neurofina II e Co-peptina.

O ADH é codificado pelo gene de 2.5Kb do complexo AVP-neurofina II, situado no cromossomo 20p13 e consiste de três éxons. Estudos têm demonstrado que o ADH, o sítio de clivagem Gli-Lis-Arg entre o ADH e a NPII e os nove primeiros aminoácidos da NPII são codificados pelo éxon 1, enquanto que os demais aminoácidos da NPII e o resíduo carboxi-terminal com 39 aminoácidos que não tem ação fisiológica bem definida, são codificados pelos éxons 2 e 3 (4).

CONTROLE DA SECREÇÃO DO ADH

O controle do balanço hídrico envolve a interação entre os estímulos osmótico e volêmico. A P_{osm} é normalmente mantida dentro de uma estreita faixa que varia de 285 a 295mOsm/kg. Fisiologicamente, variações de 2% na P_{osm} ativam neurônios especializados e osmoticamente sensíveis (osmorreceptores), localizados no hipotálamo anterior, que estimulam a secreção do ADH e esse aumenta a reabsorção de água nos túbulos coletores renais. Esse mecanismo também ativa o centro da sede aumentando a ingestão hídrica. Em contrapartida, sob condições fisiológicas, se a P_{osm} diminuir para menos de 280mOsm/kg, ocorre supressão da secreção do ADH, cujos níveis podem se tornar indetectáveis, propiciando aumento da excreção renal de água livre e surgimento de urina diluída, entre 45 e 100mOsm/kg (5-7).

Estímulos não-osmóticos, como a barorregulação, reflexo nasofaringeano, estímulo nauseoso, mediadores químicos e fatores ambientais também têm

importante papel na regulação da secreção de ADH (figura 3).

O mecanismo da barorregulação é menos sensível que a osmorregulação, sendo estimulado na presença de uma queda de 8 a 10% no volume sanguíneo ou de reduções agudas superiores a 5-10% na pressão arterial. O estímulo sensorial origina-se de barorreceptores localizados no arco aórtico, carótidas, átrios e, provavelmente, grandes veias intratorácicas, terminando no centro vasomotor do tronco cerebral. A informação sensorial é então passada aos núcleos supra-ópticos e paraventriculares, com subsequente aumento da secreção do ADH (5-7).

O reflexo nasofaringeano influencia diretamente a secreção do ADH. Quando se ingere água, uma rápida supressão da liberação do hormônio é observada, mesmo antes da absorção da água ou de qualquer queda na P_{osm} (5). Náuseas e vômitos podem elevar em 100 a 1000 vezes a secreção do ADH (8). A hipoglicemia também pode estimular ligeiramente a liberação do ADH (até 6pmol/l) (6,7).

Neurotransmissores, drogas e outros agentes químicos modulam a secreção do ADH via sistema nervoso periférico ou diretamente no sistema nervoso central, tais como catecolaminas, opiáceos, prostaglandinas, anestésicos, hipoxemia, hipercapnia, angiotensina II, peptídeo natriurético atrial (PAN) e álcool. O PAN, cuja liberação é estimulada pelo ADH, pode inibir tanto a liberação do ADH como a sua ação nos túbulos coletores renais (5-7).

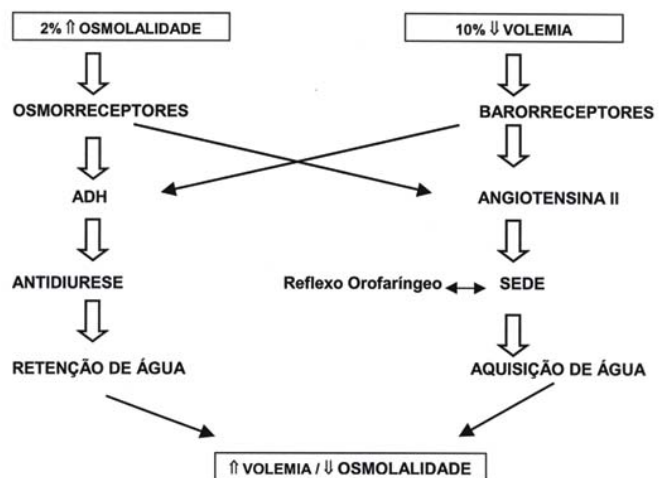


Figura 3. Principais mecanismos envolvidos no controle da síntese e secreção de ADH. A interação entre os estímulos de osmorreceptores, barorreceptores, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, além dos mecanismos da sede e reflexo orofaríngeo, permitem a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e da osmolalidade plasmática constante.

MECANISMO DE AÇÃO DO ADH

O ADH regula a diurese através da reabsorção de água nos ductos coletores. A interação entre o hormônio e os receptores da vasopressina tipo 2 (V_2R), situados na membrana basal lateral dos ductos coletores corticais ativa proteínas Gs, estimulando a adenilato ciclase e a produção do AMP cíclico, com ativação da proteína kinase A. Esse processo inicia a cascata de fosforilação até promover a translocação dos canais de água da aquaporina 2 (AQP₂) para a membrana apical da célula e conseqüente aumento da permeabilidade à água. A presença desses canais permite o fluxo de água do lúmen hipotônico para o interstício hipertônico do néfron. Na ausência de ADH, os canais da aquaporina 2 sofrem endocitose e retornam às vesículas para reciclagem (figura 4) (8,9). Pelo menos cinco tipos de AQPs já foram identificados nos rins (10). O transporte transepitelial de água é assegurado no polo luminal pela AQP₂ e no polo basolateral pelas AQP₃ e AQP₄ (11). Diminuição da expressão da AQP₂ provoca poliúria e, em situações de retenção hídrica, tais como insuficiência cardíaca e gravidez, os níveis de AQP₂ estão aumentados (11).

Distúrbios na secreção ou na ação do ADH, por defeitos no receptor V_2R , uso de medicações ou agentes que interferem nos canais de AQP₂ ou a destruição da hipófise posterior por tumores ou trauma podem resultar na deficiência de ADH e desenvolvimento do Diabetes Insípido (DI). Os mecanismos envolvidos na resistência periférica à ação do

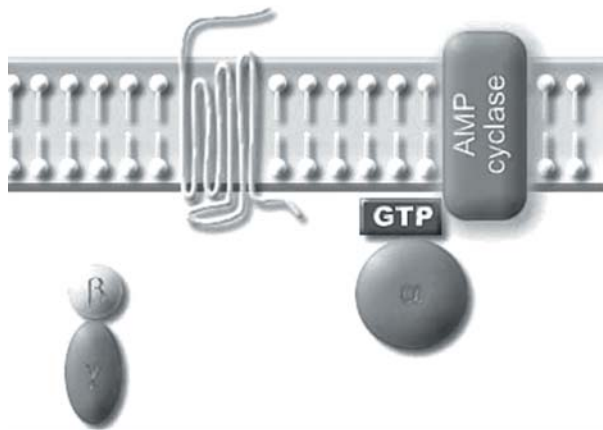


Figura 4. Mecanismos envolvidos na ativação do receptor para a vasopressina tipo 2 (V_2R), tendo como mecanismo efetor a adenilato ciclase e conseqüente ativação da proteína kinase A (PKA) e exocitose dos canais de aquaporina 2 (AQP₂), essenciais para a reabsorção de água nos túbulos coletores renais. Modificado de Goodman & Gilman, 2001.

ADH levam ao DI Nefrogênico, e aqueles relacionados à síntese e secreção do hormônio levam ao DI Central, também denominado DI neurogênico, hipotalâmico, neuro-hipofisário ou craniano (6,7). Um terceiro e raro tipo de DI tem sido relatado durante a gravidez e resulta de uma excessiva degradação do ADH por uma vasopressinase produzida pela placenta (6-8). Alguns autores utilizam a denominação DI gestacional para esta forma de deficiência primária de ADH (12,13). A incidência de DI na população geral é de 3 em 100.000, com predominância no sexo masculino (9).

Uma outra importante causa de poliúria hipotônica é a polidipsia primária (PP) que se caracteriza por uma ingestão excessiva de líquidos (12,13). Tal fato produz uma leve diminuição na P_{osm} e, conseqüentemente, inibição da secreção de ADH (6,7,12). Existem dois tipos de PP: psicogênica e dipsogênica. A primeira é mais comum e é observada em 10 a 40% dos esquizofrênicos, na fase de mania dos distúrbios afetivos bipolares e em pacientes com um quadro de neurose denominado de “ingestão compulsiva de água” (6,7,13). A polidipsia dipsogênica resulta de uma diminuição do limiar osmótico para a sede que passa a se situar abaixo do nível necessário para a secreção do ADH. Frequentemente é idiopática (cerca de 75% dos casos) mas pode ser secundária ao uso de drogas tais como lítio e carbamazepina, hipocalcemia ou a patologias que envolvam a base do crânio (7,12).

Distúrbios na síntese e secreção do ADH devido a alterações genéticas ou à destruição do hipotálamo e da hipófise posterior por tumores ou trauma podem resultar na deficiência de ADH e desenvolvimento do DI Central. Alterações na ação periférica do ADH por defeitos no receptor V_2R , uso de medicamentos ou agentes que interferem nos canais de AQP₂ levam ao DI Nefrogênico.

DIABETES INSÍPIDO NEFROGÊNICO

O DI Nefrogênico é raro, com prevalência estimada no sexo masculino de 4 em 1.000.000 de habitantes (9). Pode ser herdado ou adquirido e caracteriza-se por uma incapacidade de concentrar a urina, apesar da presença de níveis plasmáticos normais ou elevados de ADH. O quadro clínico manifesta-se por poliúria, polidipsia e hipostenúria.

Diabetes Insípidus Nefrogênico Congênito

O DI Nefrogênico Congênito está associado a mutações em dois genes: 1) o do receptor tipo 2 da

vasopressina (V_2R), localizado na região cromossômica Xq28 em 90% dos casos, que ocorre no DI Nefrogênico ligado ao X; 2) o da AQP_2 localizado na região cromossômica 12q13 que ocorre na doença autossômica recessiva (14). A heterogeneidade genética tem sido evidenciada através de relatos de pacientes fenotipicamente anormais, com genes estruturalmente normais (15-17).

Aproximadamente 150 tipos de mutações no gene do V_2R foram descritas, e podem ser isoladas ou familiares (12,13,15). Tais mutações concentram-se, predominantemente, na região codificadora do gene e podem levar à redução na síntese protéica e, em consequência, menor expressão de receptores na membrana plasmática, ou ocasionar redução no acoplamento entre o receptor e as proteínas G (18).

Dentre as mutações *missense* já descritas, vale ressaltar as que afetam os códons 113 e 137. A mutação $R^{113}W$ associa-se com a diminuição da afinidade do ADH ao V_2R e aquela $R^{137}H$ reduz o acoplamento das proteínas G. Duas novas mutações no gene do V_2R foram identificadas recentemente: a $Gly^{201}Asp$, que acarreta redução no número desses receptores por célula, e a $Asp^{85}Asn$, que se associa a uma redução de cerca de 6 vezes na afinidade ao ADH, mas expressa número normal de receptores por célula (19). Outras mutações foram identificadas na segunda alça extracelular, tais como: $R^{181}C$ em que a afinidade ao receptor é reduzida em 20 vezes (20); $R^{202}C$ que reduz o transporte do receptor para a membrana celular, reduzindo o nível de sua expressão em cerca de 10 vezes (21). As mutações localizadas na terceira alça extracelular do V_2R , como a $Y^{205}C$, reduzem a afinidade a esse receptor (21). A representação esquemática das principais mutações descritas na estrutura do V_2R , pode ser visualizada na tabela 1.

Estudo recente em sete famílias (cinco brasileiras e duas suecas) confirmou o grande espectro do polimorfismo genético, com a descrição de mutações no gene da AQP_2 ($S^{167}S$), porém sem expressão clínica. Em duas famílias brasileiras foram também identificadas

Tabela 2. Principais causas de Diabetes Insipidus Nefrogênico Adquirido.

Induzido por Drogas:

Aminoglicosídeos, Anfotericina B, Cisplatina, Colchicina, Demeclociclina, Difenilhidantoina, Foscarnet, Furosemida, Gentamicina, Isofosfamida, Litio, Meticilina, Metoxiflurano, Nicotina, Rifampicina, Vinblastina.

Distúrbios Hidroelétricos:

Hipocalcemia, Hipercalcemia, Hipercalcúria

Doenças Sistêmicas:

Amiloidose, Doença renal difusa, Síndrome de Fanconi, Uropatia Obstrutiva, Acidose Tubular Renal, Sarcoidose, Anemia Falciforme, Síndrome de Sjogren

Neoplasia:

Sarcoma

mutações no gene do V_2R , sendo uma no códon 36 e outra em um polipeptídeo maior, com 462 aminoácidos, diferente da proteína original que contém 373 aminoácidos. Em outras duas famílias brasileiras, foram descritas substituições de alanina pela prolina no códon 163 ($A^{163}P$) e de uma asparagina para ácido aspártico no códon 85 ($D^{85}N$) (17). Cerca de 20 mutações no gene da AQP_2 já foram relatadas na literatura (12,13,15). Alguns agentes farmacológicos têm sido desenvolvidos, com a capacidade de reverter a retenção intracelular da AQP_2 e de proteínas mutantes do V_2R . Esses medicamentos podem oferecer uma nova abordagem terapêutica para o DI Nefrogênico (16).

Diabetes Insípido Nefrogênico Adquirido

O DI Nefrogênico Adquirido pode resultar de reações adversas a drogas, distúrbios hidroeletrólíticos, obstrução do trato urinário e doenças renais difusas (6,7,14). Pode também ser observado em diversas doenças sistêmicas, tais como amiloidose, anemia falciforme, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Fanconi, acidose tubular renal e neoplasias (tabela 2) (6,7,14). A terapia com carbonato de lítio constitui o fator etiológico mais comum para o DI nefrogênico (22).

Tabela 1. Descrição das principais mutações identificadas na estrutura do receptor tipo 2 para a vasopressina V_2R , sua localização e o provável mecanismo envolvido na resistência à ação da vasopressina.

| Mutações Gene V_2R | Localização no Receptor | Mecanismo Envolvido |
|----------------------|-------------------------------|---|
| $R_{113}W$ | 1ª. alça extramembranária | Diminuição de afinidade ao V_2R |
| $R_{137}H$ | 2ª. alça intracelular | Redução no acoplamento Proteínas Gs |
| $G_{201}D$ | 2ª. alça extramembranária | Redução na expressão dos V_2R |
| $D_{85}N$ | 2ª. passagem transmembranária | Diminuição de afinidade ao V_2R |
| $R_{202}C$ | 1ª. alça extramembranária | Redução do transporte do V_2R para membrana celular |
| $Y_{205}C$ | 2ª. alça extramembranária | Diminuição de afinidade ao V_2R |
| $R_{181}C$ | 1ª. alça extramembranária | Diminuição de afinidade ao V_2R |

Os mecanismos envolvidos na diminuição da resposta renal ao ADH não estão totalmente elucidados, porém demonstrou-se que distúrbios metabólicos (hipocalcemia e hipercalcemia) e drogas provocam diminuição da ativação da adenilciclase e da geração do AMP cíclico, o que explicaria um dos mecanismos de resistência à ação do ADH (8). Hipocalcemia, obstrução ureteral e terapia com lítio, por um mecanismo ainda não esclarecido, também causam diminuição da expressão da AQP₂ (6,7,11).

DIABETES INSÍPIDO CENTRAL

O DI Central resulta de defeitos na síntese ou na secreção de ADH, podendo associar-se a causas congênicas, idiopáticas ou adquiridas, como trauma, tumores cerebrais, neurocirurgias, alterações vasculares, doenças infecciosas ou infiltrativas (7,12,13).

Diabetes Insípidus Central Congênito

A forma congênita do DI Central pode ter modo de herança autossômica dominante ou recessiva. A forma autossômica dominante é rara, tem agregação familiar, manifesta-se após um ano de idade e pode ocorrer por vários mecanismos (6,7). Diversas mutações já foram identificadas e relacionam-se à produção de proteínas modificadas do complexo AVP-NP_{II} e à degeneração de neurônios magnocelulares vasopressinérgicos nos NSO e NPV do hipotálamo (23). As principais mutações associadas ao DI Familiar são Gly-57-Ser e Gly-17-Val, no resíduo da neurofina II. Uma mutação *frame-shift* na NP_{II} causa o DI autossômico recessivo em ratos (23,24). Um estudo espanhol demonstrou que a substituição da glicina na posição 23 pela arginina na neurofina II, no éxon 2 do gene, relaciona-se com o DI familiar (25). Diversas outras mutações vêm sendo estudadas e a sua identificação em famílias afetadas permite o rastreamento e o diagnóstico precoces, facilitando o manuseio clínico e o planejamento familiar (24).

A forma autossômica recessiva é mais rara, manifesta-se logo após o nascimento e foi demonstrada na presença de deleção mitocondrial de 4p16, além da substituição da prolina por leucina na posição 7 da molécula do ADH. Foi descrita também forma recessiva ligada ao X de DI central familiar, que afeta mais indivíduos do sexo masculino e na qual se observa uma progressiva perda da capacidade secretória de ADH (12,13). O DI Central Familiar pode também ocorrer na síndrome de Wolfram, distúrbio autossômico recessivo raro, em que os pacientes apresentam-se com dia-

betes *mellitus* seguido por atrofia óptica na primeira década de vida, DI neurogênico e surdez neurosensorial na segunda década, dilatação do trato urinário, atrofia gonadal primária e redução da fertilidade na terceira década e, na quarta década, múltiplas anormalidades neurológicas (ataxia, hiporreflexia, nistagmo horizontal, apnéia central, perda do paladar e olfato, hemiparesia) e psiquiátricas (depressão, psicose, síndrome cerebral orgânica). Um gene foi mapeado no cromossomo 4p16.1, mas há evidências para heterogeneidade de *locus*. Também é possível que uma minoria de pacientes possa carrear uma deleção genômica mitocondrial (6,7,26). O DI Central pode ainda estar associado a malformações congênicas, tais como, displasia septo-óptica, síndromes holoprosencefálicas, agenesia ou hipogênese da hipófise, lábio leporino, palato em ogiva e outros defeitos craniofaciais da linha média (6,7,13).

Diabetes Insípidus Central Adquirido

O DI Central Adquirido resulta de lesões que atingem os neurônios secretores de ADH ou impedem o transporte do ADH pelo sistema porta-hipofisário. Vários estudos têm demonstrado que é necessário o acometimento de, no mínimo, 75-85% dos neurônios produtores de ADH para que o DI se manifeste (5).

Diversas etiologias têm sido descritas para o DI Adquirido (tabela 3). Doenças infecciosas ou infiltrativas, distúrbios hemorrágicos ou isquêmicos, além do efeito de drogas, têm prevalência variável de acordo com as séries e com a população analisada. Tumores

Tabela 3. Principais etiologias relacionadas ao Diabetes Insípidus Central Adquirido. As prevalências variam de acordo com a faixa etária analisada. Modificado de Vilar et al., 2001.

| Etiologia do Diabetes Insípidus Central Adquirido | | |
|---|----------|---------|
| Etiologia | Crianças | Adultos |
| Tumor Cerebral: craniofaringeoma, glioma, leucemia, linfoma, meningioma, germinoma | 50% | 30% |
| Idiopático (isolado ou familiar) | 29% | 25% |
| Trauma craniano | 2% | 17% |
| Neurocirurgia | — | 9% |
| Metástases | — | 8% |
| Distúrbios Vasculares: Síndrome de Seehan, aneurisma, trombose, anemia falciforme | — | 6% |
| Infeções: tuberculose, meningite, encefalite, abscesso, sífilis | 2% | — |
| Doenças Infiltrativas: Histiocitose X, Sarcoidose | 16% | — |
| Drogas: álcool, fenitoina, clonidina | — | 5% |

do sistema nervoso central como craniofaringioma, disgerminoma, meningioma, glioma, astrocitoma e germinoma da pineal podem causar DI, sendo o craniofaringioma a neoplasia mais comumente envolvida (6,7,12,13). Raramente o DI Central tem como causa adenomas hipofisários, mas é comum em pacientes com abscesso hipofisário ou metástases hipofisárias, surgindo em cerca de 50% e 70% dos casos, respectivamente (27,28). Entre as lesões metastáticas, predominam aquelas originárias da mama e pulmão (7). O DI, geralmente transitório, é uma das principais complicações da cirurgia transesfenoidal (5,6). Traumatismo craniano é uma outra importante causa de DI central, por contusão ou secção da haste hipofisária (5-7).

Em adultos, 25-30% dos casos de DI Central não apresentam uma causa aparente e são rotulados como idiopáticos. Essa forma ocorre mais frequentemente no sexo masculino (60% dos casos), com início, em média, aos 20 anos de idade e o diagnóstico é realizado por exclusão e no acompanhamento a longo prazo (5-7).

Em crianças, aproximadamente 50% dos casos de DI central são decorrentes de tumores intracranianos. Malformações cerebrais, tais como microcefalia, porencefalia, hidrocefalia, holoprosencefalia, hidranencefalia, displasia septo-óptica, infecções do sistema nervoso central e histiocitose X, podem associar-se com DI em 11%, 8% e 7% dos casos, respectivamente (29).

Distúrbios do Sódio em Pacientes Submetidos à Cirurgia Hipofisária

Lesões no trato hipotalâmico-hipofisário seguindo cirurgia de hipófise, podem provocar uma resposta trifásica da diurese relacionada com os níveis de ADH tanto em animais experimentais quanto em humanos (30). Na fase inicial pós-cirurgia, ocorre DI parcial ou total que começa durante ou logo após a cirurgia e perdura por 4 a 5 dias. Segue-se um período de anti-diurese devido à liberação exagerada e não controlada de ADH pelos axônios lesados, caracterizando a síndrome inapropriada da secreção de ADH (SIADH). Nessa fase, se a administração de água e/ou desmopressina forem mantidas do mesmo modo que na fase poliúrica inicial, pode ocorrer piora do quadro de intoxicação hídrica, com hiponatremia dilucional importante (31). Por isso, deve-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 esta estava sendo utilizada. É importante lembrar que a desmopressina tem tempo de ação de quase 24 horas e pode agravar a retenção de água

nesse período. Na fase final, em torno do 10º dia, se a lesão do trato supraóptico-hipofisário for extensa, o DI torna-se definitivo (31).

A hiponatremia após cirurgia para tumor de hipófise descrita acima, tem frequência variável, pois depende do limiar estabelecido como normal para o sódio sérico e da avaliação sistemática desses níveis no pós-operatório, ao longo do tempo (31). Em trabalho retrospectivo foi descrita uma frequência de 1,8% em 2297 pacientes operados por via transcraniana ou transesfenoidal, considerando níveis abaixo de 135mEq/l (32). Outros estudos prospectivos descreveram frequência de 9% (33), de 25% (34,35) e de 35% (36). O tempo de observação dos pacientes após a cirurgia de tumor de hipófise também interfere na frequência descrita. A hiponatremia após a cirurgia pode surgir tão precocemente quanto um dia (36) ou mais tardiamente quanto 16 dias (32), sendo mais frequente em torno do sétimo dia pós-operatório (31-38).

O período de hiponatremia descrito acima pode ser devido à SIADH, resultante da destruição cirúrgica da hipófise posterior ou do trato hipotálamo-hipofisário, mas é mais frequentemente associada à síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS). A apresentação clínica de ambas as síndromes é similar e o diagnóstico diferencial pode apresentar dificuldades (31).

Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH)

Essa síndrome foi descrita na década de 50 e tem sido utilizada para descrever a maioria dos casos de hiponatremia pós-cirurgia de hipófise (37,39). Os critérios para a SIADH incluem a natremia inferior a 135mEq/l, osmolalidade inferior a 280mOsmol/l, devido à expansão do volume extracelular; aumento de volume plasmático, hipertonicidade da urina em relação ao sangue, com excreção de sódio superior a 20 a 25mmol/l e ausência de desidratação (31,32,37). A SIADH responde por 14 a 40% dos casos de hiponatremia e é a causa mais comum de hiponatremia normovolêmica, bem como o fator etiológico mais usual de hiponatremia em pacientes hospitalizados, porém seu diagnóstico é de exclusão (40). Na SIADH ocorre uma inabilidade de diluir a urina na presença de hipoosmolalidade plasmática. Os mecanismos envolvidos sugerem elevação na secreção do ADH, um bloqueio do SRAA e elevação discreta do PAN.

O quadro clínico é variável, dependendo da velocidade de instalação e da intensidade da hiponatremia, podendo levar a náuseas, vômitos, cefaléia, convulsão e coma, associado a edema cerebral.

A SIADH pode acontecer em uma variedade de condições benignas e malignas, que geralmente se enquadram em quatro categorias: neoplasias, distúrbios do sistema nervoso central, doenças pulmonares e uso de drogas (tabela 4) (6,7,13,40,41).

As neoplasias representam a causa mais comum de SIADH, e parecem sintetizar ou secretar o ADH ou a pré-pro-vasopressina, apesar de apenas 50% das neoplasias estudadas apresentarem imunorreatividade para o ADH (41). As mais prevalentes são o carcinoma pulmonar de pequenas células em 15% dos casos (7,40-42), cânceres da cabeça e pescoço, além de carcinomas de mama, pâncreas, estômago, ureter, próstata, bexiga, nasofaringe e duodeno, linfomas, leucemias, timoma, neuroblastoma tímico, neuroblastoma olfatório, sarcoma de Ewing, mesotelioma, teratoma ovariano imaturo e melanoma (7,40-43).

Distúrbios neoplásicos (tumores primários ou metastáticos), vasculares (hemorragia subaracnóideia, hematoma subdural, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos etc), traumáticos (traumatismo craniano, secção da haste hipofisária), ou infecciosos do sistema nervoso central podem resultar em SIADH (7,40,43).

Patologias pulmonares benignas podem associar-se à SIADH, tais como pneumonias virais e bacterianas, asma, bronquiolite, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumotórax, atelectasia, abscesso cerebral, tuberculose, aspergilose, fibrose cística, síndrome de angústia respiratória do adulto e pacientes colocados em ventilação mecânica com pressão positiva (6,7,40).

Várias drogas podem causar SIADH por estimularem a secreção do ADH ou potencializarem sua

ação sobre os túbulos coletores renais (40). Entre as mais comumente citadas estão a clorpropamida, carbamazepina e ciclofosfamida em altas doses intravenosas (6,7,40). Mais recentemente, tem sido relatada, com uma frequência crescente, a ocorrência de SIADH em pacientes idosos tratados com fluoxetina, sertralina ou outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina (44,45).

Estudos têm demonstrado baixas concentrações plasmáticas de ADH durante a hiponatremia, após cirurgia transesfenoidal (30,34,35,37,38) ou com níveis semelhantes entre os pacientes normonatremicos e hiponatremicos (35). Apesar de concentrações plasmáticas tão baixas quanto 0,3pmol/l poderem produzir efeitos fisiológicos renais (46), é pouco provável que baixas concentrações plasmáticas de ADH possam ser responsáveis pela hiponatremia seguindo cirurgia de tumor de hipófise, devendo ser consideradas outras possibilidades no diagnóstico diferencial da hiponatremia pós-operatória (31).

SÍNDROME CEREBRAL PERDEDORA DE SAL (SCPS)

Essa síndrome foi descrita em 1950 em três pacientes com lesões cerebrais, e os autores já acenavam com a possibilidade de que alterações cerebrais provocariam natriurese e, em consequência, depleção de sal e perda de líquido extracelular (47). Nos anos 80, alguns autores destacaram o fato de que nem todos os pacientes com hiponatremia e com lesão cerebral poderiam ter a sua hiponatremia explicada pela SIADH, mas sim pela SCPS (48). Desde então vários trabalhos têm demonstrado a presença dessa síndrome em portadores de traumatismo crânio-encefálico, tumores cerebrais, infecções intracranianas, hemorragia subaracnóideia espontânea e após cirurgia transesfenoidal para tumores de hipófise (31,49).

A fisiopatologia dessa síndrome não está clara. Estudos têm demonstrado pouca correlação entre os níveis de PAN e a hiponatremia em pacientes portadores de hemorragia subaracnóideia (50-52), os níveis foram normais em um paciente hiponatremico após cirurgia transesfenoidal (53) e sem diferença significativa entre normonatremicos e hiponatremicos após cirurgia transesfenoidal (34,35).

No entanto, o peptídeo natriurético cerebral (PNC) que possui estrutura semelhante ao PAN, pode estar envolvido na hiponatremia associada à síndrome cerebral perdedora de sal. O PNC, que é secretado principalmente pelos ventrículos cardíacos, tem tam-

Tabela 4. Diagnóstico diferencial entre síndrome cerebral perdedora de sódio (SCPS) e síndrome inapropriada da secreção de ADH (SIADH).

| | SCPS | SIADH |
|-----------------------------|------|-------|
| Ganho de peso | - | ++ |
| Depleção de volume | + | - |
| Hiponatremia | ++ | + |
| Natriúria | +++ | +/- |
| Fluxo urinário | ++ | - |
| Níveis de ADH | - | ++ |
| Aldosterona | - | +/- |
| Atividade renina | - | - |
| Teste da furosemida*: sódio | - | ++ |

Modificado de Ganong & Kappy, 1993; Sabakan & Bocchini, 1998, *Martins et al., 1994; Casulari et al., 2003.

bém origem hipotalâmica, podendo ser liberado após lesão cerebral, e tem sido relacionado à hiponatremia seguindo a hemorragia subaracnóidea espontânea (54). Alguns trabalhos descrevem níveis normais ou baixos de aldosterona, apesar da depleção de volume e da hiponatremia. Tem sido sugerido que o PNC inibiria a secreção de aldosterona, contribuindo para a perda renal de sódio (31,54).

QUADRO CLÍNICO

DI é uma síndrome clinicamente caracterizada pela excreção de um volume excessivo de urina diluída (12). Em adultos com ingestão irrestrita de líquidos, o volume urinário nas 24 horas tipicamente supera 45-50mL/kg e a osmolalidade urinária (U_{osm}) é inferior a 300mOsm/kg (12,13).

Os principais sintomas são poliúria e polidipsia, com preferência por líquidos gelados, de início habitualmente abrupto no DI central. Nictúria está quase sempre presente nos pacientes com DI central e nefrogênico (12,13), mas geralmente não é observada nos casos de polidipsia primária (5-7).

No DI central, o volume urinário varia de poucos litros, em caso de deficiência parcial de ADH, a um máximo que, em caso de deficiência total do hormônio, geralmente não excede 18litros/dia (5-7). A maioria dos pacientes não se queixa de poliúria até que a diurese exceda 4litros/dia (7). No caso de DI parcial, a doença pode ser somente diagnosticada quando os pacientes são submetidos à restrição hídrica (6,7).

Os sinais e sintomas na SIADH dependem do grau da hiponatremia e da velocidade com que se instala (40). Em geral, a velocidade da redução do sódio plasmático é mais importante no surgimento dos sintomas neurológicos da SIADH do que a própria magnitude da hiponatremia (6,7,40). Quando os pacientes apresentam níveis de sódio entre 125 e 135mEq/l, geralmente são assintomáticos ou apresentam sintomas frustros; quando esses níveis encontram-se abaixo de 124mEq/l, podem surgir náusea, vômito, anorexia, fraqueza geral e alterações mentais; se os níveis situam-se abaixo de 120mEq/l pode ocorrer crise convulsiva, estupor e coma (32,34,35). Outros sinais e sintomas que podem se associar com hiponatremia grave são a paralisia pseudobulbar, alterações reflexas, sinal de Babinski e sinais extrapiramidais (55). Quando há lesão cerebral prévia pode ocorrer sintomatologia neurológica com níveis mais altos de sódio. A encefalopatia hiponatrêmica, caracterizada por desorientação e confusão mental, é pouco fre-

qüente, tendo sido descrita em 3% a 7% dos pacientes (33-35,37,38).

Os pacientes com SIADH crônica, se deixados em ingestão livre de água, tendem a ganhar peso em função da retenção hídrica, diferindo daqueles com hiponatremia secundária à depleção de sal, doença de Addison, ou terapia diurética, que apresentam contração volumétrica. Entretanto, a despeito da expansão volumétrica, os pacientes com SIADH não desenvolvem edema, servindo esse aspecto para diferenciá-los daqueles com insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose (6,7,40).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Laboratorialmente, a SIADH caracteriza-se por concentrações plasmáticas de ADH excessivamente altas para a P_{osm} , hiponatremia ($Na < 135mEq/L$) e redução da P_{osm} ($< 280mOsm/kg$), assim como por um aumento da excreção urinária de sódio ($U_{Na} > 100mEq/L$) (tabela 5) (6,7,56). Os níveis plasmáticos de ácido úrico tendem a estar baixos em pacientes com SIADH e normais em indivíduos com outras causas de hiponatremia (40). Vale ressaltar que, para um correto diagnóstico de SIADH, é necessário que as funções tiroideana, adrenal e renal estejam normais (7,40,56) e que o paciente não tenha feito uso recente de diuréticos (41).

Hipostenúria persistente, com uma densidade específica menor que 1010 e uma U_{osm} inferior a 300mOsm/kg, é a característica laboratorial principal do DI (6,7,12,13). Na deficiência parcial de ADH,

Tabela 5. Principais critérios para o diagnóstico de Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (SIADH). Modificado de Vilar et al., 2001.

Principais Critérios Diagnósticos da SIADH

• Essencial

- Osmalidade plasmática abaixo de 270mosmol/kg
- Concentração urinária inapropriada ($>100mosmol/kg$)
- Euvolemia clínica (ausência de edema, hipotensão ortostática ou desidratação)
- Ausência de doença adrenal, tireoideana, pituitária, insuficiência renal ou uso de diuréticos.

• Suplementar

- ADH plasmático inapropriadamente aumentado em relação à osmolalidade plasmática.
- Correção da concentração de sódio pouco significativa com expansão de volume e melhora após restrição hídrica.
- Teste com sobrecarga de água (incapacidade para excretar mais de 90% de 20ml/kg de água em 4 horas e /ou falência em diluir a osmolalidade urinária abaixo de 100mOsmol/kg)
- Teste da Furosemida: infusão de 20mg EV de furosemida e medir a natremia antes e após 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas

entretanto, a U_{osm} pode ser maior que a do plasma e atingir valores de até 600mOsm/kg (5-7). No DI, a P_{osm} encontra-se normal ou levemente elevada, dependendo da sede e da ingestão de água (5). Entretanto, pode haver uma grande superposição no que se refere aos valores do sódio plasmático e da P_{osm} nos indivíduos com DI ou PP (12,13).

As determinações da P_{osm} e U_{osm} são importantes na avaliação das síndromes poliúricas, e são realizadas através do uso de osmômetro, empregando a técnica de abaixamento crioscópico. A U_{osm} consiste no melhor parâmetro para avaliar a capacidade de concentração e diluição da urina. Pode ser obtida em amostras isoladas ou de urina de 24 horas. Os valores de referência são 280 a 310mOsm/kg e 800 a 1400mOsm/kg, respectivamente, para a P_{osm} e a U_{osm} . A P_{osm} pode ser estimada através do cálculo dos níveis circulantes de sódio, potássio, glicose e uréia, através da fórmula abaixo. Contudo a osmolalidade medida é usualmente cerca de 10mOsm superior à osmolalidade calculada.

$$\text{Osmolalidade} = 2 \times [\text{Na}] + [\text{K}] + [\text{glicose}]/18 + [\text{uréia}]/6$$

O ADH pode ser dosado no plasma por método de radioimunoensaio, mas vale salientar que ensaios confiáveis não são facilmente disponíveis em nosso meio, e mesmo no exterior. Os níveis plasmáticos de ADH estão inapropriadamente baixos, apesar da discreta elevação da P_{osm} no DI central, e normais ou elevados, no DI nefrogênico (6,7). Em geral, amostras plasmáticas do ADH ao acaso são de pouco valor diagnóstico, sendo necessária a realização de testes funcionais dinâmicos para o adequado diagnóstico dos distúrbios de secreção e ação do ADH.

1) Teste da Restrição Hídrica

Este teste tem grande importância no diagnóstico diferencial entre a polidipsia psicogênica e os DI central e nefrogênico. Os principais inconvenientes são o tempo de duração do exame, que varia de acordo com o protocolo utilizado, tais como o teste de 8 horas (Teste de Dashe modificado), e para os casos equívocos, o teste de privação prolongado (Teste de Miller & Moses modificado) (5-7,13,56). Os testes devem ser realizados com o paciente internado e sob supervisão médica rigorosa.

a) Teste de Dashe modificado

Inicia-se o teste às 8h da manhã, quando a partir de então nenhuma ingestão de líquido é permitida, mantendo-se uma dieta seca. Chá, café, álcool e cigarros,

que estimulam secreção da ADH, são evitados a partir de meia-noite (6,7,56). Desprezar a primeira urina da manhã, verificar o peso, pressão arterial, frequência cardíaca e volume urinário e proceder a coleta de amostras de sangue e urina para a determinação da U_{osm} e P_{osm} a cada hora. Após 8 horas de teste, ou se ocorrer perda de peso corporal entre 3% a 5%, a P_{osm} for superior a 305mOsm/kg, ou duas osmolalidades urinárias consecutivas apresentarem variação igual ou inferior a 30mOsm/kg, administra-se dDAVP (1-desamina-8arginina vasopressina) (0,4ml por via intranasal ou 2µg IM) ou vasopressina aquosa (5 unidades SC), e mede-se a U_{osm} e P_{osm} a intervalos horários nas 4 horas seguintes. Colhe-se nova amostra para determinação de volume da diurese e a U_{osm} e P_{osm} , após uma e duas horas.

Interpretação: em indivíduos normais ocorre redução do fluxo urinário para menos de 0,5ml/min, a U_{osm} aumenta de 2 a 4 vezes após a restrição hídrica e a administração de ADH eleva a U_{osm} em menos de 9% (6,7,56). Na polidipsia psicogênica, ocorre aumento da U_{osm} , com discreta elevação após a administração de ADH. No DI Central total, não ocorre elevação da U_{osm} durante a restrição hídrica (< 300mOsm/kg) e a relação U_{osm}/P_{osm} fica abaixo de 2, porém ocorre incremento superior a 50% na U_{osm} após a administração de ADH (6,7,56). No DI Central parcial, a elevação da U_{osm} após ADH, é de 10 a 50%. No DI nefrogênico, não há modificação da osmolalidade durante a restrição, nem após a administração de ADH (57). Uma possível limitação do Teste de Restrição Hídrica é a diferenciação entre Diabetes Insípido Central Parcial e Polidipsia Psicogênica (tabelas 6 e 7).

2) Teste da infusão de Solução Salina Hipertônica

O teste de sobrecarga hipertônica foi padronizado por um grupo brasileiro e consiste na infusão endovenosa de NaCl a 5% na velocidade de 0,06ml/kg/minuto durante 120 minutos, com dosagem de ADH e da P_{osm} antes e ao final do teste (58,59). Em indivíduos normais, a resposta esperada é que a P_{osm} se eleve

Tabela 6. Incremento da osmolalidade urinária (U_{osm}) pós-DDAVP em pacientes submetidos à prova de restrição hídrica.

| | Incremento da U_{osm} |
|-----------------------------------|-------------------------|
| • Polidipsia primária | < 9% |
| • DI Neurogênico (forma completa) | > 50% |
| • DI Neurogênico (forma parcial) | > 9%, < 50% |
| • DI Nefrogênico (forma completa) | < 9% |
| • DI Nefrogênico (forma parcial) | < 50% |

Modificado de Vilar & Leal, 2001.

Tabela 7. Interpretação dos testes de privação hídrica e administração de DDAVP em pacientes poliúricos.

| Osmolalidade Urinária (mOsm/kg) | | |
|---------------------------------|------------|---|
| Após privação hídrica | Após DDAVP | Diagnóstico |
| < 100 | > 750 | DI central completo |
| < 300 | < 300 | DI nefrogênico completo |
| > 750 | > 750 | Polidipsia primária |
| 300 - 750 | < 750 | DI central parcial, DI nefrogênico parcial ou polidipsia primária |

Modificado de Vilar & Leal, 2001

durante a infusão e que ocorra incremento do ADH plasmático quando a P_{osm} estiver em torno de 285mOsm/kg (6,7). Nos pacientes portadores de DI Central, ocorre significativo aumento da P_{osm} , com concentrações plasmáticas de ADH baixas ou indetectáveis. Os pacientes com polidipsia primária e DI nefrogênico exibem uma resposta normal da liberação da ADH em resposta à hipertonicidade (6,7).

3) Teste da Furosemida

Este teste foi desenvolvido em nosso serviço (31) e tem grande importância na discriminação entre SIADH e SCPS. O princípio do teste consiste no fato de que a furosemida é utilizada para o tratamento da SIADH, levando à rápida normalização do sódio e a diurese provocada é hipoosmótica (60). O teste consiste na injeção endovenosa de furosemida 20mg com coleta de amostras de sangue para dosagem de sódio antes e após cada hora por seis horas.

Interpretação: A infusão de furosemida provoca uma elevação significativa dos níveis de sódio em pacientes com SIADH e uma diminuição ou manutenção dos níveis baixos de sódio na SCPS, sendo discriminativo entre as duas síndromes. Atualmente, utilizamos a dosagem do sódio até três horas, por ser suficiente para o diagnóstico entre as duas síndromes e permitir o tratamento específico e precoce em pacientes com hiponatremia eventualmente grave (31).

TRATAMENTO

O tratamento das síndromes poliúricas visa restaurar a P_{osm} . Medidas emergenciais devem ser adotadas para normalizar a natremia e estimar a perda de água para a reposição da perda volêmica. O déficit de água pode ser calculado através da fórmula (1):

$$\text{Perda de Água} = 0,6 \times \text{peso corporal (Kg)} \times ([\text{Na}] - 140) / 140$$

O fator etiológico da síndrome poliúrica deve ser identificado e corrigido o mais precocemente possível. No tratamento de pacientes portadores de DI Central, deve-se garantir acesso à água e considerar a administração de dDAVP, disponível nas formas oral, nasal e parenteral. A forma administrada por via intranasal apresenta concentração plasmática máxima após 60 minutos, é muito bem tolerada e a dose diária varia de 10 a 40µg/dia.

A restrição da ingestão hídrica é o principal elemento no tratamento na SIADH e da polidipsia psicogênica, sendo a quantidade de líquido oferecida ao paciente calculada pelo débito urinário menos 500ml (6,7). Outros autores preconizam uma ingestão inferior a 1000ml/dia, já que nessa situação o sódio plasmático invariavelmente aumentaria, independente da causa da hiponatremia (6,7). A restrição de fluido tende a aumentar as concentrações de sódio em torno de 2 a 4mEq/l por dia. A presença de hiponatremia que se desenvolve em um período de 48 horas predis põe a seqüela permanente de sistema nervoso central, por edema cerebral. Esses pacientes necessitam de correção dos seus níveis de sódio como tratamento de emergência. A velocidade e a magnitude da correção da hiponatremia vão depender, fundamentalmente, da sintomatologia neurológica do paciente. Já os pacientes com hiponatremia crônica correm risco de desmielinização osmótica se a correção de sódio for excessiva ou muito rápida (6,7).

A reposição de sódio não deve ultrapassar 24mEq/l nas primeiras 24 horas (12,13), preferencialmente com soluções de cloreto de sódio hipertônicas a 3% que contém 512mEq/l de sódio, a uma concentração de 0,5mEq/ml. Quando não se dispõe de soro hipertônico no serviço, e o tratamento exige urgência, pode-se adicionar 15 ampolas de cloreto de sódio a 10% a 350ml de soro glicosado a 5%, e assim obtém-se uma solução hipertônica com cloreto de sódio a 3% (40). Esta deverá ser administrada através de uma bomba de infusão contínua. O objetivo deve ser aumentar o sódio sérico a um nível final não superior a 135mEq/L (12,13).

A SCPS, na grande maioria das vezes, não necessita de tratamento específico, quando o sódio estiver maior do que 130mEq/l. Quando o sódio sanguíneo encontra-se entre 125 e 135mEq/l, pode-se usar solução salina à 0,9% ou suplementação oral de cloreto de sódio, 1 a 3g/dia. A solução salina hipertônica (3%) só deve ser empregada com natremia inferior a

120mEq/l, numa velocidade entre 40 a 125ml/hora, dependendo do quadro clínico do paciente e dos níveis de sódio (31). A correção rápida da hiponatremia pode ocasionar um evento grave e debilitante que é mielinólise pontina e extrapontina, sobretudo no gânglio basal, putamen, núcleo caudado, tálamo e cerebelo (61).

Outras medicações podem ser utilizadas no tratamento do DI, mas a maioria apresenta importantes efeitos colaterais. A clorpropamida é um hipoglicemiante oral que apresenta efeitos antidiuréticos, através da potencialização da ação do ADH nos túbulos coletores (6,7). Pode ser útil em casos de DI central parcial, mas tem como inconvenientes o fato de causar hipoglicemias prolongadas e reduzir o *clearance* de água livre, podendo levar à intoxicação hídrica (1). A carbamazepina age estimulando a secreção do ADH pelos neurônios hipotalâmicos, podendo também aumentar a sensibilidade renal ao hormônio (5-7). A dose usual é de 200-400mg/dia. Pode causar erupção cutânea, diplopia, visão turva, sonolência, tonturas, náuseas, vômitos e ataxia (5-7). O clofibrato pode ser utilizado nos casos leves e parece estimular a liberação central do ADH. As doses preconizadas variam de 0,75 a 1,5g/dia. O uso prolongado associa-se com cálculo biliar e aumento da frequência de câncer de intestino (5,7).

Diuréticos, principalmente tiazídicos e amilorida, além de agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), são importantes opções terapêuticas para o tratamento crônico do DI nefrogênico (7,12,13,63). Muitas vezes, faz-se necessária a associação das duas classes de medicamentos. A combinação e a dose ideais devem ser determinadas empiricamente para cada paciente. Geralmente, o tratamento reduzirá o volume urinário em 50% a 70% (12,13).

Os diuréticos tiazídicos representam a terapia de escolha para o DI nefrogênico (6), na mesma dose empregada no tratamento da hipertensão (25 a 50mg/dia de hidroclorotiazida) (1). A amilorida na dose de 5 a 20mg/dia (1,6,7,62) constitui a melhor opção para o tratamento do DI nefrogênico causado pelo lítio (22,62). Pode também ser útil em outras formas de DI nefrogênico, mas é menos eficaz do que os tiazídicos por induzir uma menor contração do volume extracelular (22). A combinação dos dois diuréticos pode, contudo, propiciar um efeito antipoliúrico aditivo, bem como prevenir ou atenuar a hipocalcemia induzida pelos tiazídicos (62).

Os AINEs atuam inibindo a síntese de prostaglandinas, o que resulta em incremento da produção de AMP cíclico nos túbulos coletores (5-7). Em consequência, ocorre diminuição do *clearance* de água livre e do volume urinário (62). Os AINEs devem ser associa-

dos aos tiazídicos quando não houver resposta adequada aos mesmos. A maior experiência mundial entre os AINEs é com a indometacina, na dose de 100-150mg/dia em adultos e 1,5-3mg/kg/dia, em crianças, em duas a três tomadas (7,62). A sua utilidade terapêutica a longo prazo fica limitada por efeitos colaterais, tais como ulceração gastrointestinal, diminuição da taxa de filtração glomerular e hipercalemia (7,62).

É fundamental o diagnóstico diferencial entre as síndromes hiponatremicas SIADH e SCPS, já que a fisiopatologia é diferente e o tratamento com restrição de líquidos na SCPS pode ocasionar isquemia cerebral (63), e a infusão de sódio na SIADH pode ocasionar mielinose pontina ou extrapontina (31,61).

No manuseio da SIADH crônica, o aspecto mais importante é a restrição de líquidos (31,40), associada ao aumento na ingestão de sal e utilização de diuréticos de alça (24,40). Se não houver boa resposta terapêutica, está indicado o emprego de medicações que diminuam a resposta dos túbulos coletores ao ADH, aumentando a excreção de água livre, tais como a demeclociclina, o carbonato de lítio, a uréia ou a fludrocortisona (7,13).

A demeclociclina é um inibidor potente da ação do ADH e pode ser utilizado na dose de 900 a 1200mg/dia (7,40). Os pacientes devem ser monitorizados para um eventual surgimento de fotossensibilidade, nefrotoxicidade (sobretudo em pacientes com doença hepática), superinfecção bacteriana ou perda excessiva de água.

O carbonato de lítio, na dose de 600-1200mg/dia, é reservado para os casos em a demeclociclina não seja bem tolerada ou esteja contra-indicada, uma vez que é menos efetivo e se associa a uma maior gama de efeitos indesejáveis (hipotireoidismo e hipercalemia) (7,12,13,40). A uréia, na dose de 30g/dia, possibilita um aumento da excreção de água por aumento da excreção de solutos (7,64). Este esquema geralmente é bem tolerado mas só deve ser considerado para pacientes não-responsivos às outras modalidades de tratamento (7).

A fludrocortisona, apesar de não influenciar a secreção e ação do ADH, pode ser utilizada ocasionalmente no tratamento da hiponatremia. Em doses de 0,1-0,3mg duas vezes ao dia, promove retenção de sódio e parece também inibir parcialmente a sede e a ingestão de líquidos (12,13,65,66). Os principais efeitos colaterais são hipocalcemia e hipertensão, que podem requerer suplementação de potássio ou redução da dose (7,13).

As perspectivas para o tratamento medicamentoso da SIADH consistem na utilização de antagonistas altamente seletivos do receptor V_2 do ADH. Já foram testa-

dos em humanos o OPC-31260, o VPA-985 e o SR 121463 A (67-70). Esses fármacos promovem uma diurese aquosa seletiva, sem afetar a excreção de sódio ou potássio (69), e despontam como opção bastante promissora no tratamento da SIADH aguda ou crônica (7,13). Alguns agentes farmacológicos têm sido desenvolvidos, com a capacidade de reverter a retenção intracelular de AQP₂ e de proteínas mutantes do V₂R. Esse mecanismo pode oferecer uma nova abordagem terapêutica para o DI Nefrogênico (16).

REFERÊNCIAS

- De Marco LA, Liberman B. Metabolismo da água e diabetes insipido. In: Cukiert A, Liberman B, eds. **Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica**, 1ª ed. São Paulo: Editora Lemos; 2002. p.563-76.
- Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. **The pharmacological basis of therapeutics**, 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p.789-808.
- Jackson EK. Drugs affecting renal and cardiovascular function. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. **The pharmacological basis of therapeutics**, 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p.793-5.
- Miller WL. Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:592-5.
- Reeves WB, Bichet DG, Andreolli TE. The posterior pituitary and water metabolism. In: Wilson JD, Fotsler DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. **Williams textbook of endocrinology**, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.341-87.
- Vilar L, Leal E, Oliveira S, Lyra R. Alterações da vasopressina. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. Belo Horizonte: Guanabara-Koogan; 2001. p.316-33.
- Vilar L, Leal E. Diabetes insipido - Como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, et al, eds. **Endocrinologia clínica**, 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.103-24.
- Fouqueray B, Paillard F, Baud L. Syndromes polyuropolydipsiques. **Presse Med** 1998;27:1545-53.
- Saborio P, Tipton GA, Gary A, Chan JCM. Central diabetes insipidus. **Pediatr Rev** 2000;21:856-62.
- Lee MD, King LS, Agre P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. **Medicine** 1997;76:141-56.
- Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Pathophysiology of aquaporin-2 in water balance disorders. **Am J Med Sci** 1998;316:291-9.
- Robertson GL. Diabetes insipidus. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1995;24:549-52.
- Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. **Endocrinol Metab Clin** 2001;30:671-94.
- Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. **Am J Med** 1998;105:431-42.
- Lin SH, Bichet DG, Sasaki S, Kuwahara M, Arthus MF, Longergan M, et al. Two novel aquaporin-2 mutations responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus in Chinese families. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2694-700.
- Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. **Annu Rev Physiol** 2001;63:607-30.
- Rocha JL, Friedman E, Bosen W, Moreira A, Figueiredo B, Liberman B, et al. Molecular analyses of the vasopressin type 2 receptor and aquaporin-2 genes in Brazilian kindreds with nephrogenic diabetes insipidus. **Hum Mutat** 1999;14:233-9.
- Birnbaumer M. Vasopressin receptor mutations and nephrogenic diabetes insipidus. **Arch Med Res** 1999;30:465-74.
- Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, Innamorati G, Birnbaumer M. Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes. **Mol Endocrinol** 1997;11:1806-12.
- Pan Y, Wilson P, Gitschier J. The effect of eight V₂ receptor mutations on stimulation of adenylyl cyclase, binding to vasopressin. **J Biol Chem** 1994;269:31933-7.
- Yokoyama K, Yamaguchi A, Izumi M, Ithoh T, Ando A, Imai E, et al. A low affinity vasopressin V₂-receptor gene in a kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. **J Am Soc Nephrol** 1996;7:410-4.
- Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. **J Am Board Fam Pract** 1999;12:43-7.
- Vantyghe MC, Hober C, Lefèvre J. Congenital diabetes insipidus. Recent advances in molecular genetics. **Presse Med** 1996;25:299-303.
- Miller M. Syndromes of excess antidiuretic hormone release. **Crit Care Clin** 2001;17:11-23.
- Calvo B, Bilbao JR, Rodríguez M, Rodríguez-Arno, Castano L. Molecular analysis in familial neurohypophyseal diabetes insipidus: Early diagnosis of an asymptomatic carrier. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;88:3351-3.
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DDMOAD) syndrome. **Lancet** 1995;346:1458-63.
- Hernandes I, Garcia L, Guinto G, Cabrera L, Mercado M. Bacterial pituitary abscess: an usual cause of panhypopituitarism. **Endocr Pract** 2002;8:424-8.
- Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. **Neurology** 1981;31:998-1002.
- Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL. Central diabetes insipidus. 22 years' experience. **Am J Dis Child** 1986;140:551-4.
- Cusick JF, Hagen TC, Findling JW. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. **N Engl J Med** 1984;311:36-8.
- Casulari LA, KN Costa, Albuquerque RCR, Naves LA, Suzuki K, Domingues L. Differential diagnosis and treat-

- ment of hyponatremia following routine pituitary surgery. *J Neurosurg Sci* 2003;(in press).
32. Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed onset of hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995;37:649-54.
 33. Kelly DF, Laws ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg* 1995;83:363-7.
 34. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997;87:499-507.
 35. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:85-91.
 36. Boehnert M, Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Gross P, Buchfelder M. Severe hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Kidney Int* 1998;53 (Suppl 64):S12-S14.
 37. Whitaker SJ, Meanock CI, Turner GF, Smythe PJ, Pickard JD, Noble AR, et al. Fluid balance and secretion of antidiuretic hormone following transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1985;63:404-12.
 38. Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tähtelä R, Välimäki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1395-8.
 39. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-42.
 40. Oliveira S Jr, Vilar L, Cavalcanti N. Manuseio da síndrome da secreção inapropriada do ADH. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, et al, eds. *Endocrinologia clínica*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.125-34.
 41. Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin* 2001;30:121-40.
 42. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238:97-110.
 43. Verbalis JG. Tumoral hyponatremia. *Arch Intern Med* 1986;146:1686-7.
 44. Liu MA, Mittman N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996;155:519-27.
 45. Odeh M, Beny A, Oliven A. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. *Am J Med Sci* 2001;321:159-60.
 46. Andersen H, Bjerregaard H, Nielsen R. Effect of 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate on solute transport and production of cAMP in isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* 1990;140:199-208.
 47. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950;63:57-64.
 48. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson A. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 1981;55:938-41.
 49. Atkin SL, Coady AM, White MC, Mathew B. Hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 1996;135:245-7.
 50. Diringer M, Landenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1119-24.
 51. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1584-7.
 52. Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptides levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989;25:781-5.
 53. Yamaki T, Tano-oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Sue-take K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir (Wien)* 1992;115:156-62.
 54. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.
 55. Riggs JE. Neurologic manifestation of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20:227-39.
 56. Bouloux PM. Investigation of hypothalamo-pituitary disorders. In: Bouloux PMG, Rees LH, eds. *Diagnostic tests in endocrinology and diabetes*. London: Chapman & Hall Medical; 1994. p.20-30.
 57. Costa ACF. Diabetes insipidus. In: *Testes funcionais e terapêutica ambulatorial em endocrinologia*, São Paulo: Atheneu; 2000;23:70-4.
 58. Elias LLK, Antunes-Rodrigues J, Elias PCL, Moreira AC. Effect of plasma osmolality on pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide changes in central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1243-7.
 59. Elias PCL, Elias LLK, Moreira AC. Padronização do teste de infusão de salina hipertônica para o diagnóstico de Diabetes Insipidus com dosagem de vasopressina plasmática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42:198-204.
 60. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, et al. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1973;78:870-5.
 61. Salvesen R. Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. *Acta Neurol Scand* 1998;98:213-5.
 62. Singer I, Oster JR, Fishman LM. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997;157:1293-301.
 63. Hasan D, Wijdicks EFM, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990;27:106-8.

-
64. Callejas JL, Vallejo I, Palmero C, Fernández-Moyano A. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea. **Med Clin (Barc)** 2002;118:599.
65. Kinik ST, Kandemir N, Baykan A, Akalan N, Yordam N. Fludrocortisone treatment in a child with severe cerebral salt wasting. **Pediatr Neurosurg** 2001;35:216-9.
66. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 1999;91:947-52.
67. Epstein M, Orczy G, Muralidharan G, Fruncillo R. VPA-985: A novel non-peptide competitive vasopressin receptor antagonist for the treatment of dilutional hyponatremia. **J Am Soc Nephrol** 1998;9:105A (Abstract).
68. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al. Acute aquaresis by non-peptide arginin vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1054-7.
69. Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective vasopressin V₂ receptor antagonist. **J Clin Invest** 1996;98:2729.
70. Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, et al. A novel, nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OP31260) in men. **J Clin Invest** 1993;92:2553-9.

Endereço para correspondência:

Luciana Ansaneli Naves
Disciplina de Endocrinologia
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
SHIN QI 15, conjunto 2, casa 10
71500 Brasília, DF
Fax: (061) 368-4361
e.mail: lunaves@unb.br