

Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática

Hyponatremia: basic concepts and practical approach

AutorPaulo Novis Rocha¹

¹Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

RESUMO

Hiponatremia é o distúrbio hidroeletrolítico mais comum em pacientes hospitalizados. A presença de hiponatremia está associada a uma série de desfechos desfavoráveis, tais como: necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva, hospitalização prolongada e de maior custo, transferência para abrigos e mortalidade. Ainda não está claro se existe relação de causalidade direta ou se a hiponatremia é apenas um marcador de gravidade da doença de base. No entanto, sabe-se que o manejo inadequado de um paciente hiponatremico pode causar graves danos neurológicos ou até mesmo a morte. Neste manuscrito, os conceitos básicos sobre a fisiopatologia da hiponatremia serão revisados, seguido de uma abordagem prática sobre sua investigação e tratamento.

Palavras-chave: hiponatremia, síndrome de secreção inadequada de HAD, receptores de vasopressina, Cirrose Hepática, Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common electrolyte imbalance in hospitalized patients. It is associated with several unfavorable endpoints such as: the need for intensive care, longer hospital stay, higher hospitalization costs, discharge to long-term care facilities, and mortality. It is still not clear if there is a direct causal relationship or if hyponatremia is simply a marker of disease severity. Nevertheless, it is quite clear that improper management of a hyponatremic patient may result in severe neurologic damage or death. This paper addresses the basic pathophysiologic concepts about hyponatremia followed by a practical approach to its diagnosis and management.

Keywords: hyponatremia, inappropriate ADH syndrome, receptors, vasopressin, liver cirrhosis, heart Failure.

Data de submissão: 02/04/2011

Data de aprovação: 20/04/2011

Correspondência para:

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico. Avenida Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. CEP 40110-100 Salvador, Bahia, Brasil. C-elo: paulonrocha@ufba.br

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

VINHETA CLÍNICA

Paciente feminina, 60 anos, branca, com diagnóstico recente de glioblastoma multiforme e em tratamento com temozolomida se apresentou ao consultório do Oncologista com queixa de sonolência. Os exames laboratoriais de controle estavam todos normais, exceto por $[Na^+] = 115 \text{ meq/L}$ (VR: 135 a 145 meq/L). Ela referiu três internações hospitalares nos

últimos dois meses para correção de hiponatremia. Encaminhada para nova internação e uma solicitação de consulta com a Nefrologia. A paciente estava usando escitalopram há cerca de um mês, pois o quadro de sonolência fora interpretado como manifestação de depressão. Negava uso de diuréticos ou outras medicações. Ao exame: afebril, tensão arterial 120/80 mmHg e frequência cardíaca de 80/bpm, sem alterações posturais, pesava 50 kg. O

exame segmentar estava completamente normal, exceto pela presença de sonolência. Ausência de edema. Investigação laboratorial revelou: glicemia, perfil lipídico, proteínas totais e frações, função renal, adrenal e tireoidiana normais. A osmolaridade urinária foi de 600 mosm/L e sódio urinário 80 mmol/L.

DEFINIÇÃO

Hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico $[Na^+]$ abaixo do limite inferior da normalidade; na maioria dos laboratórios, isto significa $[Na^+] < 135$ meq/L,¹ mas o ponto de corte $[Na^+] < 136$ meq/L também é muito utilizado.² Recentemente, um estudo canadense envolvendo mais de 53.000 pacientes definiu hiponatremia como $[Na^+] < 138$ meq/L.³ Neste estudo, os autores modificaram os valores de normalidade do sódio sérico de 135 a 145 meq/L para 138 a 142 meq/L, baseados na observação de que pacientes com sódio fora deste intervalo apresentavam um aumento significativo na mortalidade hospitalar. Embora a maioria dos autores continue definindo hiponatremia como $[Na^+] < 135$ ou 136 meq/L, este estudo chamou atenção para necessidade de uma discussão sobre os valores de referência.

EPIDEMIOLOGIA

Hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum em pacientes hospitalizados. Em estudo realizado em dois hospitais de Boston, com cerca de 100.000 pacientes adultos, Waikar, Mount e Curhan identificaram hiponatremia no momento da admissão em 14,5%; quando a natremia foi corrigida para a concentração sérica de glicose, a frequência ficou entre 11,8 e 12,8%, a depender da fórmula utilizada.⁴ Em 2010, Funk *et al.* avaliaram cerca de 150.000 pacientes internados em 77 Unidades de Terapia Intensiva (UTI) da Áustria e detectaram hiponatremia no momento da admissão em 17,7% destes pacientes.⁵ Tanto Waikar⁴ quanto Funk⁵ utilizaram o ponto de corte $[Na^+] < 135$ meq/L para definição de hiponatremia. No estudo canadense mencionado, que definiu hiponatremia como $[Na^+] < 138$ meq/L, as frequências de hiponatremia à admissão hospitalar e adquirida em hospital foram bem mais elevadas, de 37,9% e 38,2%, respectivamente.³

Em pacientes com cirrose avançada, em lista de espera para transplante hepático, a prevalência de hiponatremia pode superar 30%. Nesses pacientes, demonstrou-se que a utilização do sódio sérico para ajustar o escore de MELD $\{MELDNa = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140\}$ melhora a

capacidade deste em prever mortalidade e, consequentemente, aperfeiçoa os critérios de alocação para o transplante.⁶

A presença de hiponatremia está associada a uma série de desfechos desfavoráveis, como aumento no tempo de permanência hospitalar,³ necessidade de internamento em UTI,⁴ custo da hospitalização⁷ e mortalidade.^{3,5} A associação de hiponatremia com aumento na mortalidade é bastante consistente, seja ela adquirida na comunidade, no hospital ou na UTI. A associação persiste quando analisada em subgrupos específicos de doenças, como neoplasias, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cirrose. Recentemente, hiponatremia foi associada a aumento na mortalidade em pacientes renais crônicos em hemodiálise.⁸

A força dessas associações aumenta com a severidade da hiponatremia, mas ainda não está claro se existe uma relação direta de causalidade, nem se o tratamento da hiponatremia pode reverter as associações descritas. No estudo de Waikar, Mount e Curhan, as hiponatremias que eram resolvidas durante a hospitalização se associavam a menor mortalidade que as hiponatremias persistentes ou desenvolvidas durante a hospitalização.⁴ No entanto, o desenho observacional deste estudo não permite responder a questão de forma definitiva. Estudos prospectivos bem conduzidos em pacientes com ICC mostraram que a correção da hiponatremia com Tolvaptan, um antagonista do receptor V2, não foi capaz de reduzir internamentos por insuficiência cardíaca, nem mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.⁹

FISIOPATOLOGIA

Do ponto de vista matemático, a concentração sérica de sódio é uma fração, expressa em miliequivalentes de sódio por litro de água, como pode ser visto na Fórmula 1:

$$[Na^+] = \frac{\text{miliequivalentes de sódio}}{\text{litros de água}}$$

Na verdade, existe uma pequena participação do potássio na determinação da concentração sérica de sódio, de modo que seria mais correto expressar esta concentração da seguinte maneira (Fórmula 2):

$$[Na^+] = \frac{\text{Conteúdo trocável de (sódio + potássio) corporal total}}{\text{Água corporal total}}$$

Em determinadas situações clínicas, como será observado, a participação do potássio na determinação

da natremia pode se tornar importante.¹⁰ Este fato já é reconhecido nas fórmulas mais atuais de correção de hiponatremia, como a de Adrogue e Madias.² Para simplificar, no entanto, deve-se voltar a pensar na concentração de sódio como uma função do sódio corporal total dividido pela água corporal total.

Como toda fração, seu resultado pode ser alterado por modificações no numerador (sódio corporal total) ou no denominador (água plasmática na qual este sódio está diluído).

Diante disso, hiponatremia pode ser o resultado de qualquer uma das situações demonstradas na Tabela 1. Esta deixa claro que, salvo na hipovolemia, hiponatremia é causada por um aumento na quantidade de água plasmática (denominador) e não por uma redução do sódio corporal total (numerador). Observando mais cuidadosamente, é possível ver que, mesmo na hiponatremia hipovolêmica, existe um excesso de

Tabela 1 COMBINAÇÕES CAPAZES DE GERAR HIPONATREMIA

Volume do LEC (volemia)	Sódio corporal total	Água corporal total
Reduzido	↓↓	↓
Normal	Normal	↑
Aumentado	↑	↑↑

LEC: líquido extracelular.

Tabela 2 METABOLISMO DA ÁGUA (OSMORREGULAÇÃO) *VERSUS* METABOLISMO DO SÓDIO (REGULAÇÃO DE VOLUME)

	Metabolismo da água	Metabolismo do sódio
O que é percebido	Osmolaridade	VIVE
Sensores	Osmorreceptores	Barorreceptores
Efetores	Sede, ADH	PNA, SRAA, Catecolaminas, ADH
Resposta	Excreção ou retenção de água	Excreção ou retenção de sódio, modificações no débito cardíaco e tônus vascular
Marcador	Sódio sérico	Sódio urinário

Distúrbios do sódio sérico refletem distúrbios do metabolismo da água. Um déficit de água gera hipernatremia e hiperosmolaridade. A hiperosmolaridade é percebida por osmorreceptores hipotalâmicos, desencadeando sede e secreção de ADH. A água ingerida é conservada e o déficit de água é corrigido. Na hiponatremia, o problema é o excesso de água; a resposta efetora envolve supressão da sede e da secreção de ADH, com consequente aquarose e correção do excesso de água. A concentração sérica de sódio dos pacientes não permite fazer inferências a respeito da volemia. Pode haver hiponatremia em situações de hipovolemia, euvolemia ou hipervolemia. Distúrbios de volemia refletem distúrbios do conteúdo corporal total de sódio. Em situações de aumento do VIVE (por exemplo, administração de NaCl 0,9% a um paciente previamente euvolêmico), dois fenômenos concorrem para aumentar a excreção renal de sódio e corrigir o excesso de volume: secreção de PNA em resposta distensão de mecanorreceptores cardíacos e natriurese pressórica. Em situações de redução no VIVE, os barorreceptores deflagram inicialmente uma resposta vasopressora, com secreção de catecolaminas. A ativação do SRAA promove retenção renal de sódio. A secreção de ADH por estímulo barorreceptor faz com que o paciente retenha água, e explica porque pacientes com redução no VIVE têm propensão à hiponatremia.

ADH: hormônio antidiurético; VIVE: volume intravascular efetivo; PNA: peptídeo natriurético atrial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

água relativo à quantidade de sódio. Conclui-se que hiponatremia deve ser interpretada mais como um excesso de água do que um déficit de sódio.

QUAL A RESPOSTA FISIOLÓGICA DO ORGANISMO A UM EXCESSO DE ÁGUA?

O excesso de água resulta em diluição do sódio sérico e hiponatremia. Como a concentração sérica de sódio é o principal determinante da osmolaridade sérica, hiponatremia se acompanha de hipo-osmolaridade (Fórmula 3).

$$\text{Osmolaridade sérica calculada} = 2 \times [\text{Na}^+](\text{meq/L}) + \frac{\text{Glicose}(\text{mg/dL})}{18} + \frac{\text{Ureia}(\text{mg/dL})}{6}$$

Em um exemplo hipotético, no qual $[\text{Na}^+] = 140$ meq/L, glicose = 90 mg/dL e ureia = 30 mg/dL, a osmolaridade sérica calculada é de 290 mosm/L. Neste caso, a concentração sérica de sódio contribui com 280 mosm/L, enquanto a soma de glicose e ureia contribuem com apenas 10 mosm/L.

Na vigência de hipo-osmolaridade, cessa o estímulo da sede e a secreção de hormônio antidiurético (ADH). Na ausência de ADH, os túbulos coletores são impermeáveis a água, o que leva à excreção de grande quantidade de urina diluída e o excesso de água é eliminado (Tabela 2).

QUAL A CAPACIDADE DOS RINS EM EXCRETAR ÁGUA?

Diante de uma ingestão adequada de solutos, um adulto necessita excretar entre 600 a 900 mosm de sais de sódio, potássio e ureia. Considerando uma ingestão de água capaz de inibir completamente a secreção de ADH, a osmolaridade urinária pode decrescer para até 50 mosm/L. Um indivíduo que precise excretar 800 mosm de soluto numa urina com este grau de diluição, o fará em 16 L de urina ($800 \div 50$). Portanto, se mantida a capacidade renal de excretar água, um indivíduo necessitaria ingerir mais de 16 L de água para desenvolver hiponatremia.

MAS POR QUE OS RINS DOS PACIENTES HIPONATRÊMICOS NÃO EXCRETAM ESTE EXCESSO DE ÁGUA?

SECREÇÃO NÃO-OSMÓTICA DE VASOPRESSINA

Quando a vasopressina (ADH) se liga aos seus receptores nos túbulos coletores (V2), ocorre síntese e fosforilação de aquaporinas, as quais são proteínas capazes de inserir poros na membrana plasmática da célula tubular, tornando-a permeável à água.¹¹⁻¹³ Nesta situação, ocorre reabsorção de água dos túbulos coletores em direção ao interstício medular, concentrando a urina. O ADH é tipicamente secretado em resposta a um déficit de água e hiperosmolaridade (Tabela 2), para promover retenção da água ingerida e correção do déficit. No entanto, existem outros estímulos para sua secreção. O mais comum é a redução do volume intravascular efetivo (VIVE) por estímulo barorreceptor. Este é o fator operante na hiponatremia hipovolêmica e na hiponatremia “hipervolêmica”, pois nesses estados edematosos também existe redução do VIVE e hipoperfusão de barorreceptores. Secreção não-osmótica de ADH também pode ocorrer em resposta à dor e náuseas, fenômenos muito comuns em pacientes no período pós-operatório.^{14,15} Finalmente, alguns medicamentos e tumores podem promover uma secreção inapropriada de ADH (SIADH).¹⁶ O Quadro 1 resume os diversos estímulos envolvidos na secreção de ADH.

Na prática clínica diária, o ADH sérico não é medido, mas a sua presença é inferida a partir da avaliação da urina. A urina concentrada (densidade urinária > 1005 e osmolaridade urinária > 100 mosm/kg) sugere a presença de ADH.

REDUÇÃO NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Pacientes com lesão aguda renal ou doença renal crônica apresentam uma redução global na capacidade de excretar água e solutos e podem desenvolver hiponatremia, se forem desafiados com ingestão de grandes quantidades de líquido hipotônico.

MUTAÇÕES NO RECEPTOR V2

Quadro clínico idêntico ao da SIADH, de hiponatremia hipotônica euvolêmica com urina concentrada, mas os níveis séricos de ADH estão indetectáveis. Esses pacientes apresentam receptores V2 mutantes, constitutivamente ativos. É também conhecida como síndrome nefrogênica da antidiurese inapropriada.¹⁷

SITUAÇÃO PARTICULAR: BAIXA INGESTÃO DE SOLUTOS

Por exemplo, um indivíduo que passa o dia inteiro apenas bebendo cerveja. A cerveja contém quantidades baixíssimas de sal, potássio e proteínas. Por conter glicose, a cerveja não apenas reduz a fome, mas também minimiza o catabolismo proteico. Neste cenário, é possível que este indivíduo gere uma quantidade muito baixa de solutos para serem excretados, por exemplo, 250 mosm. Agora, mesmo com a urina maximamente diluída (osmolaridade urinária = 50 mosm/L), a capacidade de excreção de água livre cai para 5 L ($250 \div 50$). Se houver ingestão de

Quadro 1 ESTÍMULOS PARA SECREÇÃO DE ADH

Secreção osmótica de ADH: na vigência de desidratação, ocorre aumento na osmolaridade sérica que é detectado pelos osmorreceptores. Estes deflagram duas respostas que visam corrigir este déficit: sede e secreção de ADH para que a água ingerida seja retida.

Secreção não-osmótica de ADH, por estímulo volêmico: na vigência de redução do volume intravascular efetivo, barorreceptores arteriais são ativados e deflagram ativação de diversos sistemas neuro-hormonais, visando à correção da volemia e manutenção da perfusão tecidual. O ADH também faz parte desta resposta. Quando o paciente com redução do VIVE ingere (ou recebe por via endovenosa) líquidos hipotônicos, a volemia não é restaurada, o ADH permanece elevado, a água ingerida não é excretada e o paciente desenvolve hiponatremia. Se a volemia for restaurada, os níveis de ADH caem, o excesso de água que estava causando a hiponatremia é excretado e o sódio sérico normaliza.

Secreção não-osmótica de ADH, por dor ou náuseas: estes estímulos para secreção de ADH são comumente encontrados no pós-operatório. A administração de líquidos hipotônicos nesta situação leva à hiponatremia.

Secreção inapropriada de ADH (SIADH): é quando existe secreção de ADH sem que haja um estímulo fisiológico (hiperosmolaridade, redução no VIVE, dor, náuseas) que a justifique. A ingestão de líquidos hipotônicos leva à hiponatremia.

líquidos superior a 5 L, o indivíduo poderá desenvolver hiponatremia.

Essa situação, conhecida como potomania do bebedor de cerveja,^{18,19} ilustra como uma baixa ingestão de solutos pode reduzir a capacidade de excreção de água livre e favorecer o aparecimento de hiponatremia. A situação é particular, pois a urina diluída sugere que a capacidade renal de excretar água está mantida. Embora a potomania do bebedor de cerveja seja relativamente rara, é ilustrativa de outras situações clínicas bem mais comuns, nas quais ocorre fenômeno semelhante: idosos que se alimentam à base de chás e torradas (*tea and toast disease*) e pacientes em enfermarias ou UTI, submetidos à dieta zero ou baixa ingesta de solutos, mas recebendo infusões de soluções hipotônicas.^{20,21}

PODE HAVER HIPONATREMIA MESMO SE MANTIDA A CAPACIDADE RENAL DE EXCRETAR ÁGUA?

Se houver ingestão de água superior à capacidade renal de excreção, o indivíduo vai desenvolver hiponatremia. Nestas situações, a urina estará diluída, indicando que os rins estão tentando excretar o excesso de água. Como visto, na presença de ingestão normal de solutos, o indivíduo terá que ingerir mais de 10 L de água para desenvolver hiponatremia. Isto pode ocorrer em pacientes psiquiátricos, com polidipsia psicogênica.^{22,23} Às vezes, ingestões muito rápidas de quantidades não tão grandes de água podem causar hiponatremia. Santos-Soares *et al.* relataram o caso de um homem de 34 anos, previamente hígido, que se apresentou à emergência com crises convulsivas e $[Na^+] = 123$ meq/L, após ingerir cerca de 8 L de água.²⁴ Ele estava jogando dominó numa roda de amigos e a aposta era que, quem perdesse uma rodada, teria que beber um copo de água (aproximadamente 200 mL). Porém, ele acabou perdendo uma rodada após a outra e acabou ingerindo cerca de 40 copos de água num curto espaço de tempo.

Outras situações análogas seriam os afogamentos em água doce²⁵ e as cirurgias endoscópicas, como a histeroscopia,²⁶ curetagem uterina²⁷ e a ressecção transuretral da próstata,^{28,29} em que pode haver absorção rápida de grande quantidade da água contida nas soluções de irrigação.

Nestes casos, cessando a ingestão excessiva de água, os rins excretam o excesso e o $[Na^+]$ sérico normaliza. No entanto, na vigência de hiponatremia severa sintomática, o tratamento com salina hipertônica é indicado para reduzir o edema cerebral.

ETIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diante de um paciente com hiponatremia, a primeira medida deve ser afastar uma pseudo-hiponatremia. Na hiponatremia verdadeira, a osmolaridade sérica é sempre baixa. Se houver hiponatremia com osmolaridade sérica normal ou elevada, está ocorrendo uma pseudo-hiponatremia. Estas situações não representam distúrbios no metabolismo da água e não necessitam de medidas direcionadas para correção do sódio sérico.

PSEUDOHIPONATREMIA COM OSMOLARIDADE SÉRICA ELEVADA

A situação mais clássica é a hiperglicemia, mas pode ocorrer também durante a administração de contraste iodado hiperosmolar. Neste caso, ocorre saída de água do líquido intracelular (LIC) para o extracelular (LEC) numa tentativa de equilibrar a osmolaridade entre os dois espaços. Esta entrada de água no LEC dilui o sódio sérico. Com a correção da glicemia, o sódio sérico normaliza sem que nenhuma outra medida seja tomada. A fórmula mais utilizada para estimar o sódio sérico corrigido em um paciente com hiperglicemia é a de Katz, proposta em 1973 (Fórmula 4).³⁰

$$\text{Sódio corrigido} = \text{Sódio medido} + \left[1,6 \times \left(\frac{\text{glicose} - 100}{100} \right) \right]$$

Mais recentemente, Hillier, Abbott e Barrett demonstraram que o fator de correção 2,4 seria mais adequado para essa estimativa que o de 1,6, descrito por Katz.³¹ Adicionalmente, eles demonstraram que a relação entre glicose e sódio séricos não é linear; para valores de glicose abaixo de 400 mg/dL, o fator de correção 2,4 funcionou bem, mas para valores acima de 400 mg/dL, 4,0 foi melhor.³¹

PSEUDO-HIPONATREMIA COM OSMOLARIDADE SÉRICA NORMAL

É classicamente descrita nas hiperproteinemias (por exemplo, mieloma múltiplo) e dislipidemias severas (por exemplo, hipertrigliceridemias), quando a fração aquosa do plasma está reduzida à custa de excesso de proteínas ou lípidos.³² Este fenômeno é mais comum quando o sódio sérico é medido pela técnica de fotometria de chama.³³⁻³⁶

Como a avaliação da osmolaridade sérica não é feita em diversos hospitais e laboratórios (e, quando é feita, o resultado pode demorar muito), na prática, é muito comum afastar uma pseudo-hiponatremia, com base nos dados clínicos, e dosar glicose, proteínas totais e frações e o perfil lipídico.

Afastadas as pseudo-hiponatremias, o próximo passo é fazer uma avaliação da volemia. Diferentemente da osmolaridade plasmática, não há um exame laboratorial capaz de revelar o estado volêmico do paciente. A avaliação da volemia se baseia em dados clínicos de anamnese e exame físico, assim como em alguns exames laboratoriais. Para os pacientes internados em UTI, a avaliação clínica da volemia é ainda mais difícil, sendo necessário utilizar medidas de pré-carga, débito cardíaco ou perfusão tecidual.³⁷

HIPOVOLEMIA

Uma história que sugira baixa ingestão e/ou perdas (cutânea, gastrointestinal ou renal) excessivas, e exame físico que revele taquicardia e/ou hipotensão (sejam espontâneas ou com manobra postural). O sódio urinário está baixo e a osmolaridade urinária alta, demonstrando a retenção hidrossalina em resposta à hipovolemia verdadeira.

HIPERVOLEMIA

História e exame físico sugestivos de síndrome edematosa, como ICC, cirrose ou síndrome nefrótica. Cada uma destas síndromes possui sinais específicos ao exame físico, mas edema e ganho de peso são comuns a todas. Do mesmo modo, o sódio urinário está baixo e a osmolaridade urinária alta, mas esta retenção hidrossalina ocorre em resposta à hipovolemia relativa (redução no VIVE).

EUVOLEMIA

Ausência de dados de história e exame físico que sugiram hipo ou hipervolemia. Este grupo inclui a potomania do bebedor de cerveja, a polidipsia psicogênica (pois a ingestão excessiva de água pura não aumenta a volemia), as alterações endócrinas (hipotireoidismo, insuficiência adrenal primária, hipopituitarismo), SIADH (Quadro 2), os diuréticos tiazídicos e outras drogas. Muitas drogas causam hiponatremia por promover SIADH, mas Magaldi *et al.* revelaram que diversas drogas interferem na capacidade de excretar água livre por meio de efeitos diretos nos túbulos coletores.³⁸⁻⁴¹ Outras causas menos comuns de hiponatremia euvolêmica são as mutações de ganho de função do receptor V2.

Alguns exames laboratoriais são muito úteis no diagnóstico diferencial de hiponatremia. A osmolaridade sérica deve estar baixa nas hiponatremias verdadeiras; se estiver normal ou elevada, tem-se uma pseudo-hiponatremia. Glicemia, lipidograma, proteínas totais e frações também podem ser utilizados

para afastar as pseudo-hiponatremias. As vantagens em relação à osmolaridade sérica são: o baixo custo, maior disponibilidade e rapidez. Um sódio urinário reduzido (< 20 meq/L) sugere um estado de retenção renal de sódio, que ocorre na hipovolemia verdadeira e nas hipovolemias relativas, como nos estados edematosos (em que há aumento no volume corporal total, mas redução no VIVE). A osmolaridade urinária pode ser usada como medida indireta da presença de ADH; na presença deste, ela é sempre maior que 100 mosm/L (e, geralmente, maior que 300 mosm/L). Hiponatremia com osmolaridade urinária < 100 mosm/L sugere causas mais raras como polidipsia psicogênica e potomania do bebedor de

Quadro 2 SIADH

Principais grupos de causas:

- Neoplasias: ADH secretado no contexto de síndrome paraneoplásica.
- Doenças pulmonares: não apenas câncer de pulmão, mas pneumonias⁴² e até mesmo ventilação mecânica com PEEP.
- Distúrbios do SNC: neoplasias, AVC, hemorragia subaracnóidea, neurocirurgia. Neste cenário, deve-se procurar fazer o diagnóstico diferencial com a síndrome perdedora de sal cerebral^{43,44}. A única diferença clínica é a volemia, que está normal na SIADH e reduzida na síndrome perdedora de sal cerebral. Sabendo da dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso de volemia no paciente neurocirúrgico, pode-se entender que a diferenciação entre estas duas síndromes pode ser bastante difícil na prática⁴⁵. Este fato aliado a uma compreensão incompleta da patogênese da síndrome cerebral perdedora de sódio tem levado alguns autores a questionar a sua existência^{46,47}.
- Drogas: antidepressivos³⁹, opióides, anticonvulsivantes⁴⁸, ciclofosfamida^{49,50}.

Critérios diagnósticos:

- Hiponatremia hipotônica (osmolaridade sérica baixa).
- Osmolaridade urinária > 100 mosm/L (em geral > 300 mosm/L). Deve ser fixa, ou seja, não deve cair com administração de NaCl.
- Sódio urinário > 40 meq/L, paciente deve estar euvolêmico e sem edema.
- Função renal, cardíaca, hepática, tireodiana e adrenal normais.
- Ausência de diurético tiazídico.

cerveja. A creatinina deve ser sempre dosada para avaliar a função renal. Nos casos em que o diagnóstico não está claro ou o quadro clínico sugere endocrinopatia, o cortisol deve ser checado (e, se indicado, teste de estimulação com cosintropina), assim como TSH e outros hormônios pituitários, como LH e FSH.

A lista de medicações do paciente deve ser revista detalhadamente, pois diversos medicamentos comumente utilizados (tais como, anti-inflamatórios, antidepressivos, anticonvulsivantes e diuréticos tiazídicos) podem causar hiponatremia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na hiponatremia, o LEC se torna hipotônico em relação ao LIC, gerando desvio de água para o interior das células. Por isso, as principais manifestações clínicas da hiponatremia são neurológicas, pois, como a calota craniana impede a expansão do parênquima cerebral, o edema celular resulta em hipertensão intracraniana.

A depender da gravidade e velocidade de instalação, a hiponatremia pode ser assintomática ou causar sonolência, estupor, coma e crises convulsivas. Por serem inespecíficos, estes sintomas podem ser interpretados como manifestações clínicas da doença de base. Por vezes, quadros de sonolência podem ser interpretados como secundários à depressão.

A velocidade de instalação da hiponatremia é um fator determinante na sintomatologia. Por exemplo, uma hiponatremia moderada aguda pode ser mais sintomática que uma severa crônica. Isto porque, na hiponatremia crônica, mecanismos adaptativos entram em ação visando reduzir a osmolaridade intracelular e, conseqüentemente, minimizar a entrada de água nas células e o edema cerebral. Para isso, os neurônios inicialmente excretam sais de sódio e potássio e, posteriormente, osmólitos orgânicos.

Estes mecanismos adaptativos precisam ser respeitados no momento do tratamento. Correção inadvertidamente rápida de uma hiponatremia crônica, ao elevar a osmolaridade do LEC, pode causar redução abrupta do volume neuronal com desmielinização de tronco cerebral, principalmente na ponte (mielinólise pontina).⁵¹ Como os danos neurológicos decorrentes da mielinólise pontina são frequentemente irreversíveis, a melhor alternativa é a prevenção.

TRATAMENTO

O tratamento adequado da hiponatremia requer a consideração de diversos fatores, como a velocidade

de instalação, severidade, sintomatologia e diagnóstico etiológico.

VELOCIDADE DE INSTALAÇÃO

Salvo nos casos em que a hiponatremia se desenvolve em ambiente hospitalar (por exemplo, pós-operatório), torna-se difícil determinar a duração do distúrbio. Como após 48 horas de hiponatremia os mecanismos adaptativos descritos acima já estão operantes, a prudência sugere tratar todos de forma lenta. A recomendação atual é de elevar o $[Na^+]$ em < 10 meq/L nas primeiras 24 horas (ideal 6 a 8 meq) e < 18 meq/L nas primeiras 48 horas.⁵²

SEVERIDADE

Hiponatremias severas (< 115 meq/L) devem ser manejadas em ambiente hospitalar, preferencialmente em unidades fechadas, onde seja possível controle frequente (por exemplo, de quatro em quatro horas) da natremia, especialmente nas primeiras 24 horas de tratamento.

SINTOMATOLOGIA

Deve-se basicamente à velocidade de instalação e severidade. Hiponatremias agudas e severas costumam ser sintomáticas, podendo levar a crises convulsivas (edema cerebral). Nestes casos, o $[Na^+]$ pode ser elevado em até 2 meq/L/hr nas primeiras duas horas, até que ocorra melhora nos sintomas. Depois, a velocidade de correção deve ser reduzida para não ultrapassar a recomendação de < 10 meq/L, nas primeiras 24 horas.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Sempre que possível, deve-se procurar remover a causa: reverter hipovolemia, suspender medicamento suspeito, interromper ingestão excessiva de água, repor um hormônio que esteja deficitário (hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal, hipopituitarismo) e otimizar a doença de base (ICC, cirrose). O diagnóstico etiológico também é essencial para escolha da solução mais adequada do cloreto de sódio.

HIPONATREMIA HIPOVOLÊMICA

Em geral, estes pacientes são tratados com NaCl 0,9%. Ao reverter a hipovolemia, o soro fisiológico remove o estímulo barorreceptor para secreção de ADH. Isto faz com que a osmolaridade urinária caia e o excesso relativo de água seja excretado. As hiponatremias puramente hipovolêmicas costumam ser leves

e, geralmente, não dominam o quadro clínico do paciente. A preocupação maior deve ser com a correção da volemia. A correção do sódio ocorre “automaticamente”. Na maioria das vezes, não há necessidade do uso de fórmulas para cálculo da velocidade de correção. Se as fórmulas fossem utilizadas, elas subestimariam a velocidade de correção por não considerar a excreção de água livre que ocorre após correção da volemia. Exceções: em casos severos de hiponatremia associada ao exercício, a administração de NaCl 3% é indicada.^{53,54} Em pacientes com síndrome perdedora de sal cerebral, também pode ser necessário o uso de NaCl 3%;⁴⁵ o uso de fludrocortisona nestes pacientes parece benéfico.⁵⁵

HIPONATREMIA HIPERVOLÊMICA

A administração de cloreto de sódio não está indicada, logo não há necessidade do uso de fórmulas. A correção do sódio sérico vai depender da otimização do tratamento da doença de base, restrição da ingestão de água (< 1.000 mL ao dia), e uso de furosemida para reduzir a osmolaridade urinária e auxiliar a excreção do excesso de água. Recentemente, uma nova classe de medicamentos foi aprovada nos EUA para tratamento de hiponatremia hipervolêmica. Os vaptans são inibidores dos receptores V2 de vasopressina, capazes de promover diurese de água livre de eletrólitos (“aquiréticos”). Podem ser administrados por via oral (Tolvaptan) ou endovenosa (Conivaptan, Satavaptan, Lixivaptan).⁵⁶ Estas drogas são capazes de elevar o sódio sérico em pacientes com hiponatremia hipervolêmica e já estão aprovadas para uso clínico nos EUA; no Brasil, ainda não estão disponíveis. Estudos em pacientes com ICC mostram que os vaptans elevam o sódio sérico e melhoram os sintomas,⁵⁷ mas não reduzem a mortalidade.⁹

HIPONATREMIA EUVOLÊMICA

Deve-se focar na identificação e remoção do agente causal: repor hormônio tireoideano no hipotireoidismo, repor mineralocorticoide (fludrocortisona) no hipopituitarismo ou insuficiência adrenal, suspender diuréticos tiazídicos ou drogas que estejam causando SIADH. Diante de um quadro de SIADH, em que não se pode

remover a causa, o tratamento deve focar em medidas para restringir a ingestão (< 1.000 mL/dia) e aumentar a excreção urinária de água livre. Existem diversas medidas capazes de aumentar a excreção urinária de água livre na SIADH. Agudamente, em pacientes hospitalizados, pode-se utilizar NaCl 3%, pois a excreção da sobrecarga de solutos promoverá excreção obrigatória de grande quantidade de água livre. A furosemida pode ser utilizada juntamente com NaCl 3%, tanto para prevenir hipervolemia quanto para acelerar a correção da natremia, pois este diurético interfere com a capacidade de concentração urinária e, por conseguinte, aumenta o *clearance* de água livre.

Cronicamente, em pacientes ambulatoriais, é possível lançar mão de uma dieta rica em solutos (mesmo racional do NaCl 3%), furosemida oral, vaptans, lítio e demeclociclina. Lítio e demeclociclina são medicações que têm como efeito colateral antagonizar a ação do ADH ao nível dos túbulos coletores. Elas causam um diabetes *insipidus* nefrogênico e aumentam a excreção urinária de água livre. Com a disponibilidade de antagonistas específicos do ADH (vaptans), a expectativa é de que lítio e demeclociclina sejam cada vez menos utilizados.

PODEMOS TRATAR UM PACIENTE COM HIPONATREMIA POR SIADH COM NaCl 0,9%?

Para responder a esta pergunta, consideremos o caso clínico da paciente apresentada no início do artigo, que tem um diagnóstico de SIADH, $[Na^+] = 115$ meq/L e osmolaridade urinária = 600 mosm/L. O que aconteceria com o $[Na^+]$ após a administração de 1 L de NaCl 0,9%, que contém 308 mosm/L (Tabela 3)?

De acordo com a fórmula de Adrogue e Madias (Tabela 4), a administração de 1 L de NaCl 0,9% resultaria em aumento no sódio sérico de quase 2 meq/L (Fórmula 5):

$$\frac{(154 + 0) - 115}{(50 \times 0,4) + 1} = +1,86 \text{ meq/L}$$

No entanto, sabe-se que, na prática, a administração de NaCl 0,9% não costuma aumentar o sódio

Tabela 3 CARACTERÍSTICAS DAS SOLUÇÕES PARA TRATAMENTO DA HIPONATREMIA

	[Na ⁺] meq/L	[Cl ⁻] meq/L	Osm mosm/L
Soro fisiológico NaCl 0,9%	154	154	308
Salina hipertônica NaCl 3,0%	513	513	1026

A osmolaridade da solução é dada pela soma dos solutos (sódio + cloro) dividida pelo volume de solvente (nestes casos, 1 L).

Tabela 4 ALGUMAS FÓRMULAS PARA CORREÇÃO DE HIPONATREMIA

Fórmulas	Comentários
“Déficit de sódio” (140 - [Na ⁺] do paciente) x ACT	Se usar 140, o resultado obtido será a quantidade necessária de sódio a ser administrada para elevar o [Na ⁺] do paciente para 140. Como, na maioria das vezes, o objetivo não é de normalizar o sódio, mas sim elevar < 10 meq/L em 24 horas, a sugestão é utilizar [Na ⁺] desejado em vez de 140.
Adroque e Madias $\frac{(\text{Na} + \text{K}) \text{ da solução} - [\text{Na}^+] \text{ do paciente}}{\text{ACT} + 1}$	Considera o K da solução. O “+1” no denominador visa ajustar a ACT do paciente ao litro de solução que o paciente vai receber. O resultado não indica a quantidade de sódio a ser administrado, mas sim o quanto a concentração de sódio sérico deve aumentar para cada litro de solução a ser administrado.

ACT: água corporal total. Para homens jovens, a ACT = peso (kg) x 0,6. Em mulheres jovens e homens idosos, ACT = peso (kg) x 0,5. Em mulheres idosas, ACT = peso (kg) x 0,4.

Quadro 3 FENÔMENO DE DESSALINIZAÇÃO QUE OCORRE COM ADMINISTRAÇÃO DE NaCl 0,9% AO PACIENTE COM SIADH

1 L de NaCl 0,9% contém aproximadamente 300 mosm de solutos (mais precisamente 308 mosm (Tabela 3).

Considerando a sua osmolaridade urinária, a paciente é capaz de excretar 600 mosm de solutos em 1 L de urina.

Logo, para excretar 300 mosm de soluto, ela precisará apenas de 0,5 L de urina. Isto implica em retenção de 0,5 L de água livre de eletrólitos.

Resultado: queda no sódio sérico.

Mensagem: para aumentar o sódio sérico de um paciente com SIADH, a osmolaridade da solução administrada tem que ser maior que a da urina do paciente. Como a osmolaridade urinária destes pacientes é frequentemente maior que 300 mosm/L, NaCl 0,9% não é uma boa opção terapêutica.

sérico de pacientes com SIADH, podendo, inclusive, piorar a hiponatremia (Quadro 3).

Para a mesma paciente, se 1 L de NaCl 3%, que contém 1.020 mosm de solutos, for infundido, haverá excreção obrigatória de 1,7 L de urina (1020 ÷ 600). Como a paciente recebeu estes solutos diluídos em apenas 1 L de água, ocorrerá perda efetiva de 700 mL de água, resultando em elevação do sódio sérico. De acordo com a fórmula de Adroque e Madias, esta elevação será de quase 19 meq/L (Fórmula 6):

$$\frac{(510 + 0) - 115}{(50 \times 0,4) + 1} = +18,8 \text{ meq/L}$$

Se o objetivo for de elevar [Na⁺] em apenas 8 meq/L em 24 horas, basta aplicar uma regra de três simples: se 1.000 mL de NaCl 3% elevariam [Na⁺] em 18,8 meq/L, quantos mL seriam necessários para elevar [Na⁺] em 8 meq/L? A resposta é aproximadamente 425 mL de NaCl 3% que, para correr em 24 horas, devem ser administrados a 18 mL/hr em bomba de infusão.

Se a fórmula do déficit de sódio for preferida, o cálculo será feito da seguinte maneira (Fórmula 7):

$$([\text{Na}^+] \text{ desejado} - [\text{Na}^+] \text{ do paciente}) \times \text{ACT}$$

sendo o déficit de sódio = (123 - 115) x 20 = 160 meq.

Como NaCl 3% contém 510 meq sódio em 1.000 mL, uma regra de três simples mostra que, para administrar 160 meq sódio, serão necessários 310 mL de NaCl a 3%, que deverão correr em 24 horas a 13 mL/hr em bomba de infusão.

Como ambas as fórmulas são imprecisas e apresentam diversas limitações, alguns autores sugerem abordagens mais simples para o uso de NaCl 3%. Uma estratégia seria administrar 0,5 mL/kg/hr para pacientes assintomáticos; 1,0 a 2,0 mL/kg/hr para os sintomáticos; e até 2,0 a 4,0 mL/kg/hr por um período limitado (uma a duas horas) para pacientes apresentando convulsões.⁵⁸ O mais importante é fazer um acompanhamento laboratorial rigoroso (até de duas em duas horas, a depender da gravidade) e ajustar a infusão conforme necessário, para não ultrapassar os limites permitidos de aumentos no sódio sérico.

Recentemente, foi proposta a administração em *bolus* de 100 mL de NaCl 3% para pacientes

com hiponatremia sintomática.⁵⁴ Esta abordagem foi inicialmente recomendada em 2005 para encefalopatia associada à hiponatremia do exercício,⁵⁹ sendo adotada pelo *Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference*.⁵³ Em artigo publicado em 2010, os autores sugerem generalizar esta abordagem para os pacientes com encefalopatia associada à hiponatremia.⁵⁴ Eles defendem que um *bolus* de 100 mL de NaCl 3% aumenta rapidamente o sódio sérico, mas em apenas 1 a 2 meq/L, o que seria ideal para melhorar o edema cerebral, sem incorrer nos riscos de uma correção exagerada.⁵⁴

No Brasil, não há a disponibilidade de salina hipertônica industrializada, sendo necessário preparar a solução (Tabela 5).

Seja qual for a abordagem utilizada, o médico deve sempre ficar atento para evitar a correção exagerada de uma hiponatremia crônica, para minimizar os riscos de mielinólise pontina. Quando a causa da hiponatremia pode ser rapidamente revertida, o perigo de uma correção exageradamente rápida é maior. Tomemos como exemplo os pacientes hipovolêmicos; nestes casos, a correção da hipovolemia remove o estímulo barorreceptor para secreção de ADH, resultando em uma diurese brusca de água livre. Isto leva a uma correção da natremia bem mais rápida do que aquela prevista pelas fórmulas. De forma análoga, a suspensão de determinadas drogas ou a reposição de hormônios (tireoidianos ou mineralocorticoides) também pode reverter rapidamente o mecanismo causador da hiponatremia, e resultar numa elevação da natremia desproporcional à quantidade de sódio administrada.

Um artigo recente ilustrou o perigo de correção inadvertidamente rápida do sódio sérico após administração do cloreto de potássio. Berl e Rastegar descreveram o caso de uma paciente de 59 anos, que se apresentou com $[Na^+] = 96$ meq/L e $[K^+] = 1,6$ meq/L secundários ao uso de hidroclorotiazida

(HCTZ).¹⁰ Pelo receio de correção rápida da hiponatremia, os autores foram bastante cautelosos na administração de sódio (apenas 300 mL de NaCl 0,9%) e focaram o tratamento inicial na correção do potássio, fornecendo um total de 430 meq de KCl nas primeiras 24 horas; HCTZ foi suspensa e a ingestão de água foi restrita para 800 mL ao dia. Com estas medidas, o sódio sérico aumentou em 17 meq/L, nas primeiras 24 horas. No oitavo dia, a paciente evoluiu com quadro de tetraparesia e, posteriormente, o diagnóstico de mielinólise pontina foi confirmado por ressonância magnética. Os autores chamam atenção que a depleção profunda do potássio sérico pode contribuir para hiponatremia, por desvio de sódio do líquido extra para o intracelular. Com a reposição de potássio, ocorre movimento inverso de sódio do líquido intra para o extracelular, podendo, assim, acelerar a correção da natremia. Outros fatores que devem ter contribuído para correção rápida nesse caso incluem a suspensão da administração de HCTZ, correção de hipovolemia e restrição hídrica. Os autores admitiram que, ao perceber uma rápida subida no sódio sérico, deveriam ter iniciado imediatamente a infusão de solução hipotônica para conter esta elevação.¹⁰

De fato, a literatura recomenda que, flagrada uma correção inadvertidamente rápida, deve-se parar imediatamente a administração de sódio e procurar conter a elevação da natremia por meio da infusão de soluções hipotônicas ou DDAVP. Alternativamente, quando o risco de correção inadvertidamente rápida for muito alto, pode-se iniciar DDAVP (de seis em seis ou oito em oito horas) preventivamente, junto com restrição hídrica e administração de NaCl 3%.⁶⁰ Em pacientes com hiponatremia severa induzida por drogas e que estejam hipovolêmicos, por exemplo, a suspensão das drogas e correção da hipovolemia pela administração de NaCl 3% podem causar uma aquarrese maciça e, conseqüentemente, uma elevação muito mais rápida da natremia do que a prevista pelas

Tabela 5 FORMAS DE PREPARAR 1 L DE SALINA HIPERTÔNICA

Partindo de 1 L de solução	[Na ⁺] meq/L da solução original	Volume de NaCl 20% a acrescentar	Conteúdo de sódio (em meq) acrescentado	[Na ⁺] meq/L da solução final
Água destilada	0	150 mL	510	510
Soro glicosado 5%	0	150 mL	510	510
Soro fisiológico NaCl 0,9%	154	105 mL	357	511

NaCl 20% contém 3,4 meq de sódio por mL.

fórmulas. Nestes casos, a administração preventiva de DDAVP impedirá esta aquarese maciça, tornando a correção da hiponatremia com NaCl 3% mais controlada e previsível, como nos pacientes com SIADH.

CENÁRIO CLÍNICO: COMENTÁRIOS

Embora não tenha-se a osmolaridade sérica da paciente, é possível excluir uma pseudo-hiponatremia dada à severidade da redução no sódio sérico e por meio dos exames normais de glicemia, perfil lipídico, proteínas totais e frações. Como a paciente não está edemaciada e nem apresenta história ou achados de exame físico que sugiram hipovolemia, acredita-se que ela esteja euvolêmica; o sódio urinário de 80 mmol/L corrobora essa impressão clínica. A osmolaridade urinária elevada sugere a presença de ADH. Como não há justificativa osmótica ou volêmica para esta secreção

de ADH, o diagnóstico é de SIADH. As funções renal, adrenal e tireoidiana precisam estar normais para que este diagnóstico possa ser feito. A causa mais provável de SIADH nessa paciente é o tumor cerebral. O antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina que ela está usando (escitalopram) também pode causar SIADH, mas a paciente já apresentava hiponatremia quando esta droga foi introduzida. De qualquer modo, o escitalopram foi suspenso. O tratamento foi iniciado com salina hipertônica, visando elevação de apenas 6 meq/L na concentração sérica de sódio, nas primeiras 24 horas. Após 48 horas, $[Na^+] = 128$ meq/L, a salina hipertônica foi suspensa e a paciente teve alta em uso de restrição hídrica (800 mL/dia), dieta rica em solutos e furosemida a 40 mg. Uma semana após a alta, $[Na^+] = 134$ meq/L. Embora houvesse indicação para uso de vaptans, estas medicações ainda não estão disponíveis para uso clínico em nosso meio (Tabela 6).

Tabela 6 RESUMO

	Principais aspectos clínicos das hiponatremias		
	Hipovolêmicas	Euvolêmicas	Hipervolêmicas
Volume do LEC	Reduzido	Normal	Aumentado
VIVE	Reduzido	Normal	Reduzido
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L	< 20 mEq/L
ADH sérico	Elevado	Elevado ou reduzido	Elevado
Osm. urinária	Elevada	Elevada ou reduzida	Elevada
Principais causas	Perdas GI	Osm. Urinária ↑	ICC
	Diarreia	Hipotireoidismo	Cirrose
	Vômitos	Insuficiência adrenal	Síndrome nefrótica
	Perdas cutâneas	Tiazídicos	IRA
	Maratonistas	Pós-operatório	DRC
	Perdas renais	SIADH	
	Diuréticos	Osm. Urinária ↓	
	Diurese osmótica	Polidipsia	
	Nefropatia perdedora de sal	Potomania	
	Síndrome perdedora de sal cerebral (SPSC)	Chá e torrada	
Tratamento		RTU da próstata	
		Histeroscopia	
	Minimizar perdas	NaCl 3%	Restrição H ₂ O
	NaCl 0,9%	Restrição H ₂ O	Furosemida
	NaCl 3,0% em maratonistas e na SPSC	Furosemida	Vaptans
Fludrocortisona na SPSC	Vaptans	Tratar doença de base	
	Tratar doença de base		
	Suspender drogas		

REFERÊNCIAS

1. Sterns RH. Evaluation of the patient with hyponatremia. In: UpToDate 19.1 ed. Wolters Kluwer Health; 2011.
2. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581-9.
3. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170:294-302.
4. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122:857-65.
5. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, *et al.* Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36:304-11.
6. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018-26.
7. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; 121:186-91.
8. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011; 124:77-84.
9. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-31.
10. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:742-8.
11. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992; 256:385-7.
12. Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am J Physiol* 1993; 265:F461.
13. Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1057-68.
14. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314:1529-35.
15. Ayus JC, Arieff AI. Postoperative hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126:1005-6.
16. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol*. 2009; 29:239-56.
17. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, *et al.* Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352:1884-90.
18. Joyce SM, Potter R. Beer potomania: an unusual cause of symptomatic hyponatremia. *Ann Emerg Med* 1986; 15:745-7.
19. Fenves AZ, Thomas S, Knochel JP. Beer potomania: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1996; 45:61-4.
20. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:1028-31.
21. Steiner RW. Physiology of beer or non-beer potomania. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1028-31.
22. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 1980; 140:1639-42.
23. Ali N, Imbriano LJ, Maesaka JK. The Case | A 66-year-old male with hyponatremia. *Psychogenic polydipsia*. *Kidney Int* 2009; 76:233-4.
24. Santos-Soares PC, Bacellar A, Povoas HP, Oliveira-Filho J, Filgueiras NM, Brito AF. Excessive water ingestion and repeated seizures: the domino effect. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66:552-3.
25. Mintz AA, Kohaut E, Harrison G, Hill LL. Pediatric grand rounds: freshwater drowning. *Tex Med* 1973; 69:83-7.
26. Serocki G, Hanss R, Bauer M, Scholz J, Bein B. [The gynecological TURP syndrome. Severe hyponatremia and pulmonary edema during hysteroscopy]. *Anaesthesist* 2009; 58:30-4.
27. Marino J, Kelly D, Brull SJ. Dilutional hyponatremia during endoscopic curettage: the "female TURP syndrome"? *Anesth Analg* 1994; 78:1180-1.
28. Campbell HT, Fincher ME, Sklar AH. Severe hyponatremia without severe hypoosmolality following transurethral resection of the prostate (TURP) in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:152-5.
29. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology* 2004; 64:298-301.
30. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973; 289:843-4.
31. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399-403.
32. Pain RW. Test and teach. Number forty-one. Diagnosis: hypertriglyceridemia with pseudohyponatremia in acute or chronic alcoholism; multiple myeloma with pseudohyponatremia, decreased anion gap and hypercalcemia. *Pathology* 1983; 15:233, 331-4.
33. Aw TC, Kiechle FL. Pseudohyponatremia. *Am J Emerg Med* 1985; 3:236-9.
34. Howard JM, Reed J. Pseudohyponatremia in acute hyperlipemic pancreatitis. A potential pitfall in therapy. *Arch Surg* 1985; 120:1053-5.
35. Valdivieso A, Costa M, Robino X, Quiroga T, Bertin P. [Pseudohyponatremia and anion gap changes in multiple myeloma]. *Rev Med Chil* 1989;116: 559-62.
36. Cristol JP, Balint B, Canaud B, Daurés MF. [Sodium determination in biological fluids]. *Nephrol Ther* 2007; 3 Suppl 2:S104-11.
37. Rocha PN, de Menezes JA, Suassuna JH. Hemodynamic assessment in the critically ill patient. *J Bras Nefrol* 2010; 32:201-12.

38. César KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol* 1999; 277:F756-60.
39. Moyses ZP, Nakandakari FK, Magaldi AJ. Fluoxetine effect on kidney water reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1173-8.
40. Magaldi AJ, Seguro AC. A possible mechanism for severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:1197-8.
41. de Bragança AC, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3840-5.
42. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, *et al.* Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2008; 8:16
43. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:262-8.
44. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med* 2008; 34:125-31.
45. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:194-6.
46. Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt-wasting syndrome. We need better proof of its existence. *Nephron* 1999; 82:110-4.
47. Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron* 1999; 82:100-9.
48. Khan A, McMurray JS, McCreery JM, Hunt HM. Carbamazepine and SIADH. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1639.
49. Björck E, Samuelsson J. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) after treatment with cyclophosphamide, alpha-interferon and betamethasone in a patient with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1996; 56:323-5.
50. Jayachandran NV, Chandrasekhara PK, Thomas J, Agrawal S, Narsimulu G. Cyclophosphamide-associated complications: we need to be aware of SIADH and central pontine myelinolysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:89-90.
51. Afsari K, Posin JP. Central pontine myelinolysis. *Ann Intern Med* 2002; 137:553.
52. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120:S1-21.
53. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, *et al.* Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med* 2008; 18:111-21.
54. Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25:91-6.
55. Lee P, Jones GR, Center JR. Successful treatment of adult cerebral salt wasting with fludrocortisone. *Arch Intern Med* 2008; 168:325-6.
56. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69:2124-30.
57. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297 1332-43.
58. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064-72.
59. Ayus JC, Arieff A, Moritz ML. Hyponatremia in marathon runners. *N Engl J Med* 2005; 353:427-8.
60. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:774-9.