

Hiponatremia em cuidados paliativos

Introdução

A hiponatremia é uma alteração do balanço da água, que se desenvolve quando a água é excessiva relativamente às reservas de sódio no corpo. É a alteração hidroelectrolítica mais frequente encontrada na prática clínica [1]. A hiponatremia define-se como uma concentração de sódio <135 mmol/L. Pode classificar-se em ligeira quando a concentração de sódio sérico está entre 130 mmol/L e os 135 mmol/L, moderada entre os 125 e os 129 e profunda a baixo de 125 mmol/L [1]. Pode também classificar-se quanto ao tempo do seu desenvolvimento, em aguda quando a hiponatremia é documentada como existindo há menos de 48 horas e crónica quando tem pelo menos 48 horas; se não puder ser classificada, considera-se crónica [1]. O sódio sérico <120mmol/L pode levar a edema cerebral e a sua correcção é necessária para impedir ou tratar complicações neurológicas ou mesmo a morte. O risco de edema cerebral é maior quando a hiponatremia é aguda, por que o cérebro não teve tempo de se adaptar ao ambiente hipotónico. Na hiponatremia crónica, essa adaptação geralmente já se fez e a correcção rápida da hiponatremia pode causar a síndrome de desmielinização osmótica a qual pode causar morbidade grave e mesmo mortalidade [2].

Os sintomas clínicos da hiponatremia variam muito desde assintomática a ameaçadores da vida, dependendo do nível de concentração do sódio, da velocidade do seu desenvolvimento e do estado prévio do doente. Considera-se moderadamente intensa quando causa náuseas sem vómitos, confusão e/ou cefaleias e intensa quando causa vómitos, perturbações cardiorrespiratórias, sonolência anormal e profunda, convulsões e coma (escala de Coma de Glasgow ≤ 8) [1]. Deve ter-se em mente que os sintomas da hiponatremia são inespecíficos, podendo ser causados por outra patologia que não a hiponatremia, por uma combinação de patologias ou pela patologia que causou a hiponatremia. Deve ser-se particularmente cuidadoso

a atribuir sintomas moderados ou intensos à hiponatremia quando o grau bioquímico de hiponatremia é ligeiro.

Há poucos estudos sobre a hiponatremia em cuidados paliativos. Os existentes mostram uma prevalência de 29% [3], 39% [4] e 64% [5]. Num estudo não publicado ainda, realizado no Serviço de Cuidados Paliativos do IPO – Porto a prevalência foi de 49%. Um estudo recentemente publicado realizado na Alemanha mostrou que o grau de hiponatremia estava associado com a carga e a intensidade dos sintomas [4].

A hiponatremia pode ser das mais, se não a mais difícil alteração hidroelectrolítica de interpretar e de tratar [6].

Causas

As causas mais comuns são a síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD), uso de diuréticos, polidipsia, insuficiência supra-renal, hipovolemia, insuficiência cardíaca e cirrose hepática [7].

Nos doentes com cancro, a hiponatremia é frequentemente causada pela SIHAD, resultante da secreção ectópica de hormona antidiurética (HAD) pelas células tumorais [8]. Os fármacos usados no tratamento do cancro como os alcalóides da vinca, vincristina e vinblastina, agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, e as terapias direccionadas (como os anticorpos monoclonais, os inibidores da tirosina cínase, os imunomoduladores e inibidores da proteína alvo da rapamicina nos mamíferos), também podem induzir SIHAD [9]. Os compostos de platina também podem estimular a secreção de HAD, mas podem causar hiponatremia por outros mecanismos como a síndrome renal da perda de sal ou a diabetes insípida nefrogénica adquirida [9]. Os diuréticos e outros fármacos frequentemente usados em cuidados paliativos como os antipsicóticos como o haloperidol e antiepilépticos como a carbamazepina e o valproato de sódio podem também causar hiponatremia [10]. Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina e

a venlafaxina associam-se fortemente a hospitalização por hiponatremia no tratamento recentemente iniciado, mas com a continuação do tratamento isso não acontece, enquanto a associação correspondente dos antidepressivos tricíclicos e da mirtazapina é pequena ou moderada [11].

Prognóstico

Há alguns estudos em doentes com cancro avançado que mostram que a hiponatremia se associa independentemente a uma sobrevivência mais curta [5], a um risco de morte aumentado nos doentes internados em cuidados paliativos [12], uma estadia maior no internamento e maior risco de morte [13] e o aumento dos custos [14]. Num estudo realizado no Serviço de Cuidados paliativos do IPO, ainda não publicado, a hiponatremia não influenciou o prognóstico. A associação da hiponatremia com um pior prognóstico, porém, não implica necessariamente causalidade, porque pode ser um marcador de uma debilidade geral no cancro avançado [15] ou noutras doenças [16]. Se for assim, a correcção da hiponatremia teria pouco impacto, se tivesse algum, no prognóstico, mas uma meta-análise indicou que a melhoria da hiponatremia se associou a uma redução da mortalidade global em várias doenças [17]. No entanto, este assunto permanece controverso, pelo que são necessários estudos prospectivos aleatorizados para avaliar se a hiponatremia melhora os resultados [18].

Diagnóstico

Como sempre, em cuidados paliativos a extensão da avaliação depende do estado do doente e do seu prognóstico anterior à detecção da hiponatremia.

Se se considerar que é necessária uma avaliação, os testes laboratoriais mais importantes são a osmolaridade do plasma e da urina, o estado do volume extravascular e o sódio na urina [19] (figura 1). Para uma interpretação correcta é necessário que a medição da osmolaridade no

sangue e na urina seja feita em colheitas próximas. Também é importante que a osmolaridade da urina e a concentração de sódio na urina se façam na mesma amostra [1].

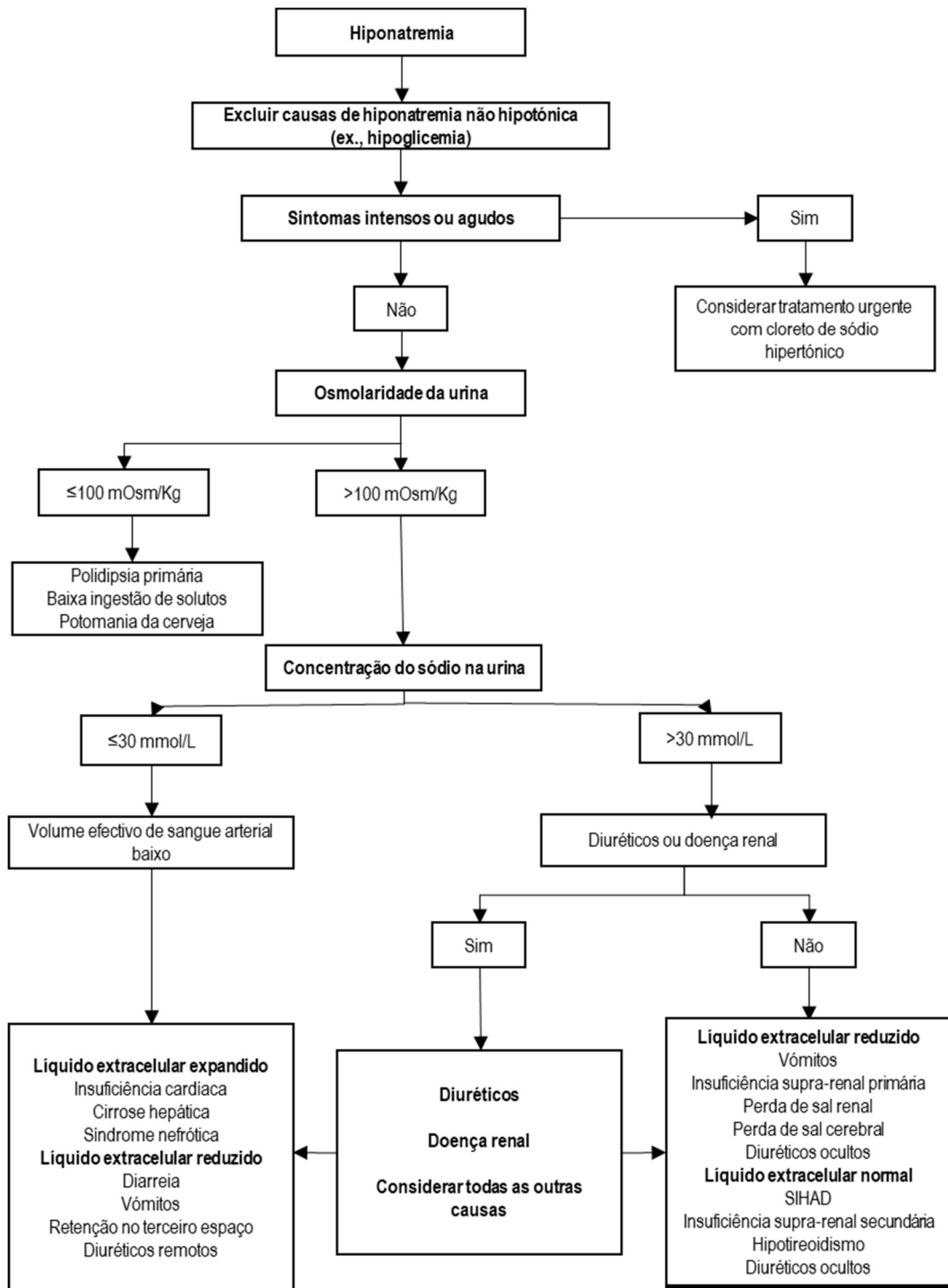
Uma osmolaridade sérica >280 mOsm/Kg sugere a presença de uma substância osmoticamente activa, como hiperglicemia, hipertrigliceridemia ou retenção de manitol [20]. Deve medir-se sempre a glicemia e, se houver hiperglicemia importante pode corrigir-se a concentração do sódio segundo as fórmulas:

Na^+ sérico corrigido = Na^+ medido + $2,4 \times [\text{glicose (mg/dL)} - 100 \text{ (mg/dL)}] / 100 \text{ mg/dL}$ ou

Na^+ sérico corrigido = Na^+ medido + $2,4 \times [\text{glicose (mmol/L)} - 5,5 \text{ (mmol/L)}] / 5,5 \text{ mmol/L}$

Uma osmolaridade sérica <280 mOsm/Kg indica sempre hiponatremia hipotónica. Depois é necessário determinar a osmolaridade da urina para verificar se os mecanismos renais de diluição estão intactos. Uma osmolaridade da urina <100 mOsm/Kg indica que a urina está na sua diluição máxima e que, portanto, os rins estão a responder apropriadamente a um excesso da água [21]. Se a osmolaridade for >100 mOsm/Kg, há uma alteração na excreção de água, situação em que é importante avaliar o estado do volume de líquido extracelular [20]. A hiponatremia hipovolémica sugere aumento da perda de sódio por diuréticos, vómitos ou diarreia, o que pode ser determinado pela história. Se o sódio urinário tiver concentração <30 mmol/L sugere hipovolemia com os rins a reabsorver o sódio para manter o volume, o que não acontece na síndrome da perda de sal ou em doentes idosos que tenham dificuldade de adaptar-se à perda de volume [20]. Um sódio na urina >30mmol/L indica euvolemia, se o doente não estiver a tomar diuréticos e não tiver doença renal. Se permanecerem dúvidas quanto à causa da hiponatremia o potássio e o equilíbrio ácido-base podem ajudar. Se o potássio estiver baixo e houver acidose metabólica sugere diarreia ou abuso de laxantes. Se houver alcalose metabólica, deve excluir-se vómitos ou o uso de diuréticos [20].

Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico de hiponatremia [1]



A doença renal complica o diagnóstico diferencial de hiponatremia. Além de poder contribuir para a hiponatremia, a capacidade de os rins regular a osmolaridade da urina e a concentração de sódio na urina está alterada e o mesmo se passa com o uso dos diuréticos. A osmolaridade e o sódio da urina podem deixar de reflectir os efeitos dos eixos hormonais normais que regulam a homeostasia da água e do sódio [1].

Os critérios para o diagnóstico de SIHAD, a causa principal de hiponatremia nos doentes com cancro, são uma baixa osmolaridade sérica (<275 mOsm/kg) com uma osmolaridade elevada na urina (>100mOsm/Kg), uma concentração do sódio na urina >30mmol/L, ureia e creatinina normais ou baixas e funções da tireóide e supra-renal normais [26] e ácido úrico <3,6 mmol/L (<21,6 mg/dL). As concentrações do potássio e do bicarbonato plasmáticos são geralmente normais [20].

Tratamento

A decisão de tratar depende de haver sintomas, da sua intensidade, do seu início, do volume extravascular e, sobretudo, do estado do doente. Pode haver dificuldade em determinar se os sintomas se devem à hiponatremia, porque eles podem dever-se a outras razões num doente com doença neoplásica avançada.

A maior parte das vezes a duração da hiponatremia é desconhecida, pelo que em princípio é crónica (>48 horas). Por isso, a correcção da hiponatremia deve ser lenta pela razão indicada na Introdução. No entanto, não tem havido acordo quanto à correcção óptima da hiponatremia. Há dados que indicam que a elevação do sódio sérico por 4 a 6 mmol/L é suficiente para tratar sintomas neurológicos significativos [2]. Outros dados indicam que há um contínuo de risco de síndrome de desmielinização osmótica que aumenta quando a correcção é mais rápida do que 8 mmol/L em 24 horas e é ainda maior se a correcção exceder 12 a 14 mmol/L [31]. Directrizes

recentes recomendam um tecto de correcção de 10 mmol/L em 24 horas ou menos quando houver risco da síndrome e um alvo de correcção inicial de 5 mmol/L por 24 horas para tratar sintomas de edema cerebral [1]. Dito isto, um estudo recente sobre a prática clínica da correcção da hiponatremia, mostrou que correcção não óptima da hiponatremia <120 mmol/L é frequente, mas só raramente se associa a morbilidade grave [2].

A hiponatremia gravemente sintomática corrige-se pela administração de 150 mL de cloreto de sódio a 3% por infusão EV em 20 minutos. Sugere-se que se determine a concentração do sódio sérico antes de repetir a infusão de 150 mL de cloreto de sódio a 3% em 20 minutos [1].

Recomenda-se repetir o processo descrito atrás até mais 2 vezes ou se atingir um aumento de 5 mmol/L no sódio sérico. Após se atingir este nível de aumento do sódio, recomenda-se manter uma infusão de cloreto de sódio a 0,9% até se iniciar o tratamento específico para a causa da hiponatremia. Deve limitar-se o aumento da concentração de sódio a 10 mmol/L nas primeiras 24 horas e depois mais 8 mmol/ a cada 24 horas até se atingir uma concentração de sódio de 130 mmol/L. Sugere-se ainda medir a concentração do sódio às 6 e às 12 horas e depois a cada 24 horas até à estabilização [1]. Se os sintomas de hiponatremia não melhorarem (não deve esperar-se uma recuperação completa rápida) com a subida de 5 mmol/L da concentração de sódio pode continuar a infusão de cloreto de sódio a 3% e, como indicado atrás, reavaliar a situação procurando causas alternativas para os sintomas. Se houver hipocalemia, a sua correcção contribui para o aumento da concentração de sódio.

A síndrome da perda de sal e noutros estados hipovolémicos corrige-se com a administração de uma solução de cloreto de sódio de 0,9% até que se atinja o estado euvolémico. Nos doentes assintomáticos euvolémicos ou hipervolémicos a correcção faz-se pela restrição de água para se atingir um balanço de água negativo que resulte no aumento de 2 mmol/L nas primeiras 24 horas [22].

No caso de ocorrer uma correcção da concentração do sódio rápida demais, isto é, >10 mmol/L nas primeiras 24 horas ou >8 mmol/L nas 24 horas seguintes deve considerar-se a administração de uma infusão de 10 mL/kg de peso de uma solução livre de electrólitos, como uma solução de glicose [1].

Se o SIHAD se dever a um tumor tratável, o tratamento bem-sucedido deste pode eliminar ou reduzir a secreção inapropriada de HAD. Mas mesmo assim, pode ser necessária a correcção da hiponatremia.

Há vários antagonistas da vasopressina, embora em Portugal só exista, tanto quanto sei, o tolvaptano. Este fármaco aumenta a excreção urinária de água, bloqueando o efeito da vasopressina nos receptores V2 nos ductos colectores renais, aumentando a depuração de água livre, reduzindo a osmolaridade da urina e aumentando a concentração de sódio sérico [20].

Porém, directrizes recentes recomendam que os antagonistas da vasopressina não sejam usados [1].

Conclusão

A hiponatremia é a alteração hidroelectrolítica mais frequente e o diagnóstico da sua causa e o tratamento podem ser complicados. No entanto, em cuidados paliativos deve-se atender ao estado do doente e ver até que ponto o doente pode beneficiar da intervenção. Em muitas circunstâncias, pode-se mesmo questionar a adequação da realização de testes sanguíneos.

Referências

1. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014;40:320–331.
2. Geoghegan P, Harrison AM, Thonprayoon C, et al. Sodium correction practice and clinical outcomes in profound hyponatremia. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1348-1355.

3. Nair S, Mary TR, Tarey SD, Daniel SP, Austine J. Prevalence of hyponatremia in palliative care patients. *Indian J Palliat Care* 2016;22:33-37.
4. Kremeike K, Wetter RML, Burst V, Voltz R, Kuhr K, Simon ST. Prevalence of hyponatremia in inpatients with incurable and life-limiting diseases and its association with physical symptoms—a retrospective descriptive study. *Support Care Cancer* 2018;26:213–222.
5. Yoon J, Ahn SH, Lee YJ, Kim CM. Hyponatremia as an independent prognostic factor in patients with terminal cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1735–1740.
6. Albright RC- Hyponatremia Management: Walking the Tightrope Without a Net. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1320-1322.
7. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1340–1349.
8. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The Oncologist* 2012;17:756–765.
9. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte disorders induced by antineoplastic drugs. *Front Oncol* 2020;10:779.
10. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52:144-153.
11. Farmand S, Lindh J, Calissendorff J, et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *Am J Med* 2018;131:56–63.
12. Elsayem A, Mori M, Parsons HA, Munsell MF, Hui D, et al. Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2010;18:67-76.
13. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012;59:222-228.

14. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M, Guglielmi S, Marcucci F, et al. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patient. *Support Care Cancer* 2015;23:3095-3101.
15. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8:192-197.
16. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:960-965.
17. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124105.
18. Peri A. Prognostic and predictive role of hyponatremia in cancer patients. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:40.
19. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohe C, Santoni M, Morgese F, et al. Hyponatremia in cancer patients: Time for a new approach. *Critical reviews in oncology/hematology* 2016;102:15-25.
20. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The oncologist* 2012;17:756-765.
21. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014;29 Suppl 2:i1-i39.
22. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, et al. Risk of Hyponatraemia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PloS one* 2016;11:e0152079.