

# Secreção inadequada da hormona antidiurética

## A propósito de um caso clínico

### *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone*

*Marina Pereira\**, *Maria José Metrass\*\**, *Fernando de Pádua\*\*\**

#### Resumo

*Apresenta-se o caso clínico de um doente esquizofrénico com secreção inadequada de hormona antidiurética (ADH).*

*São discutidos alguns aspectos clínicos e laboratoriais, com referência aos principais factores associados ou desencadeantes desta síndrome.*

*Estudos recentes evidenciam hiponatremia em doentes psiquiátricos crónicos, explicada por dois mecanismos principais: a potomania e/ou a secreção inadequada de ADH.*

*A encefalopatia hiponatremica foi descrita pela primeira vez por Rowntree, em 1923, e manifesta-se por: cefaleias, visão turva, câibras, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, sialorreia, confusão, convulsões e coma.*

*Neste caso, o doente tinha como causas de hiponatremia a potomania e a secreção inadequada de ADH induzida por neurolépticos e tabagismo. A resposta terapêutica foi, como esperada, boa, quer do ponto de vista laboratorial, quer clínico.*

**Palavras chave:** *secreção inadequada da hormona antidiurética, hiponatremia, esquizofrenia, neurolépticos*

#### Abstract

*We report a case of schizophrenia associated to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clinical and laboratory signs are discussed, emphasizing etiologic factors associated with this syndrome.*

*Recent studies have shown that hyponatremia in chronic psychiatric patients can be explained by two main mechanisms: potomania and/or the syndrome of inappropriate secretion of ADH.*

*Hyponatremic encephalopathy was first descri-*

*bed by Rowntree in 1923 and characterized by: headaches, blurred vision, weakness, cramps, salivation, vomiting, diarrhoea, seizures and coma.*

*We describe a schizophrenic patient with multiple potential causes of hyponatremia such as primary polydipsia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by psychotropic drugs — neuroleptics — and smoking. His situation improved with isotonic saline infusion and water restriction although he remained on small doses of neuroleptics.*

**Key words:** *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, hyponatremia, schizophrenia, neuroleptics*

#### Introdução

Este artigo tem como objectivo alertar para a importância do reconhecimento de uma entidade clínica pouco pensada em doentes internados em enfermarias dos serviços de Medicina Interna: a secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH).

A síndrome de intoxicação episódica pela água devida a polidipsia com excessiva ingestão de água é uma entidade clínica que ocorre quase exclusivamente em doentes com doenças mentais crónicas — situação conhecida como PIP (psychosis intermittent hyponatremia and polydipsia)<sup>1, 2</sup>. Uma vez que a ingestão excessiva de água não é por si só suficiente para produzir hiponatremia importante, postulou-se haver outra condição associada, constatando-se ser a mais frequente a secreção inadequada da hormona antidiurética<sup>3,4,5</sup>.

Entre as doenças mentais crónicas, a esquizofrenia é aquela em que mais frequentemente se observa potomania e intoxicação pela água.

Uma vez reconhecida a hiponatremia, é de fácil tratamento, sendo o prognóstico em geral bom, dependente da etiologia, da gravidade da encefalopatia, da idade e do sexo<sup>6</sup>.

No doente apresentado, esquizofrénico, em descompensação da sua doença mental, a potomania associada a um neuroléptico contribuiu para a hiponatremia importante que se instalou e motivou a grave perturbação da consciência que levou a internamento hospitalar.

#### Caso clínico

Homem de 49 anos, raça branca, sofrendo de esquizofrenia desde os 22 anos de idade, com vários surtos e alguns internamentos em instituições psiquiátricas, com períodos intercíticos sem sintomas, durando alguns anos.

Seis meses antes da presente admissão hospitalar, surgiram ilusões delirantes, alucinações e insónia total, desconhecendo-se a “compliance” à medicação instituída — Flupentixol, um tioxanteno em forma injectável “depot”,

\**Interna do Internato Complementar de Medicina Interna*

\*\**Assistente Graduada em Medicina Interna*

\*\*\**Director de Serviço de Medicina*

*Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria, Lisboa*

Recebido para publicação em 28.6.1995

mensal, diazepam e biperideno “per os”, diários — sem acompanhamento psiquiátrico desde essa altura. Desde então, e agravada nos últimos dois meses, ingere compulsivamente água — polidipsia primária ou psicogénica — com consequente aumento da diurese.

Tem hábitos tabágicos, com carga de 15 UMA.

Esteve autónomo até ao dia do internamento, quando teve uma crise convulsiva, vômitos, perda do controlo de esfínteres, letargia e prostração intensa, com perturbação do estado da consciência, que conduziram à hospitalização.

Na observação inicial, destacam-se: hábito pícnico; vitiligo nas mãos e pés; distribuição pilosa de acordo com o sexo e idade. Sem edemas. Pele de temperatura normal, com turgor e elasticidade mantidos. Mucosas coradas e hidratadas.

Estava obnubilado e não obedecia a ordens simples. Tinha uma pressão arterial de 130/80 mm Hg com uma frequência cardíaca central de 72 bpm, rítmico e regular, com um pulso radial amplo. A observação cardiopulmonar e abdominal não apresentava alterações.

Pupilas isocóricas e isorreactivas à luz; fundoscopia sem estase e sem retinopatia Sem nistagmo. Sem disfunção dos pares cranianos. Sem sinais meníngeos. Sem assimetria da força ou do tónus nos quatro membros. Reflexos osteotendinosos presentes e simétricos. Reflexos cutâneos plantares em flexão plantar. Não foi possível testar as sensibilidades táctil, térmica ou dolorosa.

Nas análises realizadas à admissão havia a salientar:

Na bioquímica sérica: sódio de 113 mmol/L, cloretos de 76 mmol/L, potássio de 3,9 mEq/L, ureia de 19,2 mg/dl e creatinina de 0,39 mg/dl. A osmolalidade sérica era de 227 mOsm/Kg.

No hemograma : Hb de 13 g/dl, leucócitos 16.900 com 87% de neutrófilos. Os parâmetros de coagulação eram normais. A pesquisa sérica de benzodiazepinas era positiva.

Os doseamentos séricos de FT3 ,FT4, T3 , T4 , TSH e cortisol eram normais. A urina tipo II mostrou: densidade 1010, pH de 8, sem proteinúria, sem corpos cetónicos; o sedimento urinário mostrou alguns eritrócitos. A osmolalidade urinária era de 418 mOsm/Kg, com sódio urinário de 92 mEq/L.

O electrocardiograma não mostrava alterações. A teleradiografia do tórax era normal. A TAC crânio-encefálica assinalava somente apagamento difuso dos sulcos corticais da convexidade cerebral. A ressonância magnética nuclear crânio-encefálica mostrou: hipersinais punctiformes nos núcleos cinzentos da base e um hipersinal arredondado, de dimensões um pouco maiores, localizado na substância branca parietal subcortical esquerda, compatíveis com, respectivamente, dilatação dos espaços de Virchow-Robin e pequeno foco de desmielinização de causa vascular. Dilatação dos sulcos da convexidade ce-

Quadro I

Agentes que interferem com a secreção de ADH

Estimulam	Inibem
Antagonistas β-adrenérgicos	Antagonistas α-adrenérgicos
Angiotensina II	Álcool
Barbitúricos	Difenil-hidantoína
Carbamazepina	Péptido natriurético auricular
Ciclofosfamida	
Clofibrato	
Hipoxia e hipercapnia	
Metoclopramida	
Morfina e opiáceos análogos	
Nicotina	
Prostaglandina E2	
Tiazidas	
Vincristina	

rebral, traduzindo atrofia cortical. A ecografia renal mostrou rins com dimensões conservadas, com boa diferenciação cortico-medular e sem dilatação pielocalicial.

O doente foi medicado com cloreto de sódio isotónico, a uma taxa de 0,5 mmol/L/hora, estando após cerca de 24 horas com sódio de 130 mmol/L, cloro de 94 mmol/L e potássio de 3,9 mEq/L. Os leucócitos passaram para 13.800 com 87% de neutrófilos.

O doente recuperou a consciência com a normalização da natremia, manteve-se colaborante, mas com deterioração mental psicótica, ecolália, com risos imotivados e um discurso pobre.

Foi medicado com haloperidol (12,5 mg/dia), biperideno (4mg/dia) e diazepam (5mg/dia), com melhoria do quadro mental.

A diurese que inicialmente era de 2.200 ml foi diminuindo até um valor médio de 700ml por dia, mantendo-se o doente com restrição de água livre de cerca de 600 a 800 ml por dia. O ionograma urinário ao quinto dia de internamento mostrava natriúria de 15 mEq/L e caliúria de 27 mEq/L (valores normais), com hipoclorúria de 16 mEq/L. A osmolalidade urinária era então de 310 mOsm/Kg (val. refer. 300 a 900).

Discussão

O hipotálamo e, particularmente, os núcleos supra-ópticos (que dão projecções para o córtex, amígdala e tronco cerebral) são responsáveis pela secreção de ADH e podem ter um papel tanto na doença psiquiátrica como na regulação electrolítica<sup>3</sup>. Na esquizofrenia, há aumento da actividade dopaminérgica nas estruturas límbicas<sup>5</sup>.

A hormona antidiurética (ADH), ou vasopressina, é segregada pelos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo anterior e armazenada na neuro-hipófise<sup>8,9</sup>. A ADH une-se a um receptor dos túbulos distal e colector e facilita o fluxo hidro-osmótico de água do lumen tubular para o interstício tubular<sup>2,9</sup>.

O aumento em 2% da osmolalidade do líquido extracelular estimula as células osmorreceptoras localizadas



## Quadro II

**Neoplasias malignas**

Carcinomas da cabeça e do pescoço, broncogénico, pancreático, duodenal, vesical, prostático

Linfossarcomas e doença de Hodgkin

Timoma e mesotelioma

**Doenças pulmonares**

Tuberculose, aspergilose

Abcesso pulmonar, empiema, pneumonias bacterianas

Pneumonia a *P. carinii* em doentes infectados pelo VIH

Ventilação com pressão positiva

Asma, DPCO, pneumotórax

**Doenças do Sistema Nervoso Central**

Fracturas do crânio

Hematoma subdural, hemorragia subaracnoideia

Encefalite aguda e meningite tuberculosa, trombose

do seio cavernoso

Síndrome de Guillain-Barré

Neuroblastoma do olfativo, hidrocefalia

**Outras doenças**

Porfíria intermitente aguda

Lúpus eritematoso sistémico

Artrite de células gigantes

Síndrome antifosfolípidos

Infecção pelo vírus HVZ em doentes infectados pelo VIH

Hipotiroidismo

Malária por *P. falciparum*

Respiração por pressão positiva

**Fármacos**

Tioridazina, amitriptilina, fluoxetina, sertralina, desipramina, haloperidol, clorpromazina, carbamazepina, valproato, morfina, vidarabina, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, oxitoxina, isoproterenol, diclofenac e tiazidas.

(A administração crónica de neurolépticos aumenta a reactividade da resposta secretora à vasopressina)

no SNC (hipotálamo) para segregar ADH e angiotensina II, e estimula o centro da sede<sup>8,9</sup>.

No Quadro I são referidas as substâncias e situações que estimulam e inibem a secreção de ADH.

As etiologias mais frequentes da SIADH ou síndrome de Schwartz-Bartter estão representadas no Quadro II<sup>8,10</sup>.

São as seguintes as características principais da SIADH:

1. normovolemia ou expansão do volume plasmático sem edema periférico, que exclui a existência de défice de sódio como causa de hiponatremia; a hipotonicidade extracelular causa edema intracelular.

2. natriurese – a concentração de Na<sup>+</sup> urinário é superior a 40 mmol/L; a expansão do volume resulta em aumento da secreção de atriopeptina (péptido natriurético auricular) que aumenta a filtração glomerular e inibe a absorção de sódio tubular. Há supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona secundária a normo/hipervolemia<sup>7,11</sup>.

3. osmolalidade urinária superior a 300 mOsm/Kg, que traduz uma urina que não está maximamente diluída.

4. baixa de osmolalidade plasmática, que exclui pseudo-hiponatremia.

O doente apresentado foi levado ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria por deterioração da consciência, em consequência de hiponatremia grave (inferior a 120 mEq/L) que se manifestou por: convulsões, vômitos, letargia, sonolência e coma.

O doente estava medicado em ambulatório com neuroléptico, antiparkinsoniano e benzodiazepina, para esquizofrenia com cerca de dezassete anos de evolução. Caracteristicamente, o Na<sup>+</sup> e a osmolalidade séricos estavam diminuídos, assim como o ácido úrico sérico. A osmolalidade urinária era superior à sérica. O Na<sup>+</sup> urinário era maior que 30 mEq/L e a FeNa<sup>+</sup> era maior que 1%. A ressonância magnética nuclear crânio-encefálica não mostrou a imagem caracteristicamente (associada à SIADH, que é a ausência de hipersinal normal correspondente à neuro-hipófise<sup>12</sup>. Porém, a lesão cerebral que mais frequentemente acontece na encefalopatia hiponatrémica resulta de edema cerebral e aumento da pressão intracraniana, com conseqüente diminuição do fluxo e hipoxia cerebral, manifestada por enfartes cerebrais, evidenciados no doente apresentado através da RMN CE<sup>6</sup>.

Ao restringir a ingestão de água para 600 a 800 ml por dia, o doente perdeu cerca de 2 Kgs nos primeiros 2 a 3 dias e corrigiu a hiponatremia.

Nestas situações, a correcção da hiponatremia deve ser lenta, a uma taxa de 0,5 mEq de Na<sup>+</sup>/L/hora até 120 a 125 mEq de sódio sérico, podendo ser a partir daí mais rápida.

O aumento súbito de sódio para valores superiores a 120 ou 125 mEq/L pode levar a uma lesão do SNC conhecida por mielinólise pontica central, que corresponde a desmielinização de fibras manifestada por: quadriplegia ou paraplegia flácidas, disfagia, disartria e coma. Esta lesão é mais frequente em doentes desnutridos e alcoólicos<sup>13,14</sup>.

Na SIADH, deve-se administrar cloreto de sódio isotónico associado a furosemida. O diurético induz uma perda de sal e reduz o risco de expansão de volume extracelular<sup>15,16</sup>.

Em casos de SIADH crónica e em situações agudas sem resposta à restrição hídrica, pode-se administrar demeclociclina, uma tetraciclina antagonista dos efeitos do ADH nos túbulos distal e colector<sup>17</sup>.

Uma vez identificado o fármaco implicado na SIADH, este deverá ser suspenso, se possível<sup>18</sup>. No doente apresentado, foi necessário manter um neuroléptico, haloperidol, para controlo da sua doença psiquiátrica crónica, sendo, no entanto, possível normalizar o sódio sérico, o que faz ressaltar a contribuição dos aportes para o desencadeamento do quadro.

## Bibliografía

1. Anderson R, Chung H, Kluge R, Schrier R. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Annals of Internal Medicine* 1985; 102: 164-168.
2. Assal F, Chauchot F. Hyponatremia of therapeutic origin. A proposal of a case. *Encephale* 1994; 20 (5): 527-529.
3. Delva NJ, Cramer JL, et al. Vasopressin in chronic psychiatric patients with primary polydipsia. *British Journal of Psychiatry* 1990; 703-712.
4. Ohsawa H, Kishimoto T, Ikawa G, et al. Atrial natriuretic peptide and arginine vasipressin secretion in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993; 88 (2): 130-134.
5. Tucker GJ. Psychiatric disorders in Medical practice. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1992: 2079-2090.
6. Arief A, Ayus J. Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy. *Current concepts*. *Chest* 1993; 103: 607-610.
7. Andreoli TE. Disorders of fluid volume, electrolyte and acid-base balance. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1992: 499-528.
8. Moses A, Streeten D. Disorders of the Neurohypophysis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc. 1991: 1682-1691.
9. Reeves WB, Andreoli TE. The posterior pituitary and water metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company 1992: 311-348.
10. Sonnenblick M, Friedlander J, Resin A. Diuretic-induced severe hyponatremia. *Chest* 1993; 103: 601- 606.
11. Andreoli TE. The posterior pituitary. In: Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992: 1239-1246.
12. Papapostolou C, Mantzoros CS, et al. Imaging of the sella in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Journal of Internal Medicine* 1995; 237 (2): 181-185.
13. Griffin K, Bidani A. How to manage disorders of Sodium and Water balance. *The Journal of critical illness* 1990; 5 (10): 1054-1070.
14. Berl T. Treating Hyponatremia: What is all the controversy about? *Annals of Internal Medicine* 1990; 113: 417-419.
15. Decaux G, Schlessler M, et al. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clinical Nephrology* 1994; 42 (2): 102-108.
16. Decaux G, Soupart A. Hypotonic hyponatremia: therapeutic and controversial aspects. *Nephrologie* 1994; 15 (1): 21-26.
17. Bosker G. Rapid systemic detection of complex metabolic disorders; a case study approach. *Emergency Medicine Reports* 1988; 9 (25): 93-102.
18. Hojer J. Management of symptomatic hyponatremia: dependence on the duration of development. *Journal of Internal Medicine* 1994; 235: 497-501.