



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Inês Raposo Vieira da Silva

Hiponatremia: diagnóstico e tratamento

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Inês Raposo Vieira da Silva
Hiponatremia: diagnóstico e tratamento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana de Vasconcelos**

**Revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2012

FMUP

Eu, Inês Raposo Vieira da Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801025, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Inês Raposo Vieira da Silva

Nome: Inês Raposo Vieira da Silva

Endereço eletrónico: med06025@med.up. **Telefone ou Telemóvel:**913531653

Número do Bilhete de Identidade: 13214227

Título da Monografia:

Hiponatremia: diagnóstico e tratamento

Orientador:

Professor Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana de Vasconcelos

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Nefrologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Inês Raposo Vieira da Silva

Título:**Hiponatremia: diagnóstico e tratamento****Autor:**

Inês Raposo Vieira da Silva

*Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Filiação:

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contato:

Inês Raposo Vieira da Silva

Endereço: Hospital de S. João – Serviço de Nefrologia

Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 Porto, Portugal

Telefone: 225502023

E-mail: med06025@med.up.pt

Agradecimentos

Ao Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital de São João, Professor Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana de Vasconcelos, pela disponibilidade revelada para a orientação deste trabalho, contribuindo para a realização do mesmo.

Contagens de palavras:

Resumo Português: 249

Resumo Inglês: 223

Texto principal: 4989

Hiponatremia: diagnóstico e tratamento

Resumo

A hiponatremia, definida como uma concentração sérica de sódio ($[Na^+]_s$) inferior a 135 mmol/L, é um distúrbio hidroeletrólítico que exige uma orientação diagnóstica e terapêutica adaptada à doença causal subjacente, e poderá ter como principal manifestação clínica sintomatologia neurológica grave consequente ao desenvolvimento de edema cerebral.

A hiponatremia tem diversas etiologias, devendo ser classificada, de acordo com o nível de osmolalidade plasmática em: (i) verdadeira hiponatremia ou hiponatremia hipoosmolar, (ii) pseudo-hiponatremia ou hiponatremia euosmolar e (iii) hiponatremia hiperosmolar. A hiponatremia hipoosmolar é por sua vez classificada consoante o estado volémico do paciente em: hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica.

A história clínica, o exame físico e os exames complementares de diagnóstico são essenciais para a identificação do grupo ao qual a hiponatremia pertence, assim como da sua etiologia específica, permitindo desta forma uma correta abordagem terapêutica, que poderá diferir consoante a causa.

No que concerne ao tratamento da hiponatremia este depende não só da etiologia, mas também do tempo de instalação, severidade e sintomatologia associada. A decisão final do modo e velocidade de correção do distúrbio deve ter em conta os elementos supracitados de modo a atingir o melhor *outcome* possível. De referir que uma correção atrasada da terapêutica por um lado, ou correção exagerada e demasiado agressiva da concentração por outro, poderá ter como consequência edema cerebral e desmielinização osmótica, respetivamente.

Esta revisão tem por objetivo abordar as principais etiologias da hiponatremia, estabelecer critérios para definição de diagnóstico e delinear as principais terapêuticas.

Palavras chave: hiponatremia; etiologia; diagnóstico; tratamento;

Hyponatremia: diagnosis and treatment

Abstract

Hyponatremia, defined by a serum sodium concentration ($[Na^+]_s$) below 135 mmol/L, is an hydroelectrolytic disturb that demands a diagnostic and therapeutic approach tailored to the underlying illness, and can manifest by serious neurologic symptomatology caused by the development of cerebral edema.

Hyponatremia has diverse etiologies, and should be classified according to the plasma osmolality value in: (i) true hyponatremia or hypoosmolar hyponatremia (ii) pseudo-hyponatremia or isoosmolar hyponatremia and (iii) hyperosmolar hyponatremia. Hypoosmolar hyponatremia is classified according to the patient's volemic state in: hypovolemic, euvolemic and hypervolemic hyponatremia.

The clinical history, physical examination, and diagnostic tools are essential to the identification of the group hyponatremia belongs to, as of its specific etiology, allowing a correct therapeutic management, that may differ depending on the cause.

What concerns hyponatremia's treatment, it depends not only on the etiology, but also on the time of installation, severity and associated simptomatology. The final decision on the treatment mode and rate of correction should have into account all the previously mentioned elements, so as to reach the best possible outcome. A late correction on the one hand, or an excessive correction on the other, of the serum sodium concentration, could have in final analysis devastating consequences.

This revision has as objective to discuss hyponatremia's principal etiologies, establish diagnostic criteria, and delineate the principal therapeutic approaches.

Key-words: hyponatremia; etiology; diagnosis; treatment;

Introdução

A hiponatremia é o mais comum distúrbio hidroeletrólítico encontrado na prática clínica, podendo ser identificada em até 30% dos pacientes hospitalizados. Além dos doentes que dão entrada nos serviços hospitalares com o diagnóstico de hiponatremia, esta também surge no contexto de internamento hospitalar por outras causas (1, 2).

A hiponatremia, definida como uma concentração sérica de sódio ($[Na^+]_s$) inferior a 135 mmol/L, pode ter como manifestação clínica alterações a nível do sistema nervoso central, consequentes ao desenvolvimento de edema cerebral. A hiponatremia é uma patologia de relevo, devido à sua prevalência e à sua forte associação com elevados índices de morbilidade e mortalidade. Este *outcome* negativo poderá ser consequência tanto da patologia subjacente responsável pela hiponatremia, como de complicações diretas da própria hiponatremia, ou inclusivé, do tratamento instituído. A sua deteção tem também importância pelo facto da hiponatremia representar em algumas situações um marcador da doença subjacente (3, 4).

Métodos

A pesquisa foi realizada na Pubmed utilizando os seguintes termos: [Hyponatremia AND ((diagnosis) OR (treatment) OR (management))], entre maio de 2011 e janeiro de 2012.

Foram excluídos artigos não escritos nos seguintes idiomas: inglês, espanhol e português. Foram excluídos os artigos cujo título ou *abstract* não apresentasse interesse científico para a revisão em causa. Após leitura dos artigos selecionados foram pesquisadas referências bibliográficas neles citadas.

Foram lidos 350 *abstracts*, sendo selecionados para leitura integral 170 artigos. Destes, 100 foram utilizados para a realização da presente revisão não sistemática.

1 - Definição, classificação e etiologia

Para compreender o diagnóstico e tratamento da hiponatremia, é necessário numa primeira fase definir o distúrbio, e os mais importantes contextos patológicos nos quais ele pode surgir.

A hiponatremia define-se por uma $[Na^+]_s$ inferior a 135 mmol/L (5).

A $[Na^+]_s$ tem como principal determinante o conteúdo de água no plasma. A homeostasia da água é regulada através da ingestão de fluidos e diluição urinária. A diluição urinária sofre o controlo da hormona vasopressina (AVP), que é libertada em resposta a (i) aumentos de 1-2% na osmolalidade plasmática, (ii) redução do volume plasmático (reduções de 20-30% na pressão arterial e volume circulante efetivo) e (iii) outros fatores não osmóticos – dor, náusea, vômito, hiperglicemia, nicotina e hipóxia. A AVP exerce a sua ação antidiurética pela ligação ao recetor V2 no tubo coletor. A ativação deste recetor causa antidiurese pela transferência de vesículas contendo o canal aquaporina-2 para a membrana apical, aumentando a permeabilidade desta à água (6). Existe uma relação linear entre a osmolalidade plasmática e os níveis séricos de AVP. Quando ocorre redução do volume plasmático, esta relação linear sofre um deslocamento para a esquerda, sendo que a AVP é libertada em valores de osmolalidade menores. Assim, reduções do volume plasmático interferem com o equilíbrio que existe entre as concentrações de solutos plasmáticos e a quantidade de água que o rim deverá reter. (7-9).

A osmolalidade plasmática depende fundamentalmente das concentrações dos principais eletrólitos extracelulares: Sódio, Cloro e Bicarbonato (7). Conforme referido por Janicic e Verbalis, a osmolalidade é mantida numa estreita margem de valores (275-290 mOsm/Kg H₂O). Os principais determinantes na defesa da osmolalidade plasmática são os mecanismos supracitados: consumo de fluidos e diluição urinária (8).

Como o sódio é o eletrólito extracelular predominante, a hiponatremia está em geral associada a uma redução da osmolalidade plasmática. No entanto, uma $[Na^+]_s$ baixa não reflete necessariamente um estado hipoosmótico, podendo existir num contexto de hiperosmolalidade ou euosmolalidade. Estes quadros surgem em consequência da presença de outros solutos osmoticamente ativos no plasma (hiperosmolalidade) ou de alterações na fração aquosa/não aquosa

do plasma (euosmolalidade – pseudo-hiponatremia). Relativamente à hiponatremia hipoosmolar, ou verdadeira hiponatremia, podemos classificá-la conforme o estado volémico do paciente em (i) hipovolémica, (ii) euvolémica, e (iii) hipervolémica. Segue-se uma análise das diferentes hiponatremias elencadas.

Hiponatremia Hiperosmolar

A hiponatremia hiperosmolar ou “hiponatremia de translocação” existe num contexto de osmolalidade plasmática aumentada. Nesta situação, ocorre uma translocação da água do compartimento intracelular para o extracelular, devido à presença neste último de soluto osmoticamente ativo (ex: glicose no estado insulínopénico), causando uma diminuição da concentração de sódio. Ocorrem descidas da $[Na^+]_s$ de 1,6-2,4 mmol/L por cada 100 mg/dL de aumento de concentração de glicose no plasma (10, 11).

Hiponatremia Euosmolar

A Pseudo-Hiponatremia surge quando uma baixa $[Na^+]_s$ coexiste com uma osmolalidade plasmática normal e tem como principal causa o aumento da fase não aquosa do plasma (proteínas e lípidos). O aparelho de medição calcula a concentração de sódio no plasma tendo em conta uma estimativa pré-definida da fração fase aquosa/não aquosa do plasma. Como a fração aquosa plasmática se encontra reduzida, os aparelhos vão calcular a concentração de sódio num volume superior ao real, o que provoca uma diminuição artificial da medição da $[Na^+]_s$. Esta alteração é cada vez menos frequente, devido à utilização de aparelhos que fazem leitura diretamente na fase aquosa do plasma (12, 13).

Hiponatremia Hipoosmolar

A hiponatremia hipoosmolar, apresenta-se como a forma mais frequente de hiponatremia encontrada na prática clínica. Tem como critério de diagnóstico uma osmolalidade plasmática efetiva inferior a 275 mOsm/Kg de água. É classificada em três categorias, de acordo com o conteúdo total de sódio corporal em: hipovolêmica, euvolêmica e hipervolêmica (8).

A tabela 1 apresenta as principais causas de hiponatremia hipoosmolar. Segue-se uma descrição geral da definição de cada uma delas, assim como de algumas etiologias específicas.

Hiponatremia Euvolêmica

A hiponatremia euvolêmica caracteriza-se por uma quantidade de sódio corporal total normal existindo, no entanto, um ganho relativo de água (14). É o tipo mais frequente no paciente hospitalizado (15, 16).

Apresenta como principal causa o Síndrome de Antidiurese Inapropriada (SAI), que se caracteriza pela excreção de urina excessivamente concentrada ($> 100 \text{ mOsm/Kg H}_2\text{O}$) para o valor da osmolalidade plasmática, o que resulta da ação da AVP (libertada de forma inapropriada por diversas causas) ou da ativação independente dos receptores V2 (9, 17, 18). Apesar da antidiurese inapropriada ser uma característica central do SAI, o consumo excessivo de água é um adjuvante essencial ao desenvolvimento da hiponatremia (3). Pela inexistência de um estado de depleção de volume, no SAI verifica-se uma diminuição da reabsorção proximal de sódio a nível renal, assim como de substâncias como o ácido úrico e a ureia. Além deste mecanismo, a própria diluição no maior volume relativo de água, resulta em hipouremia e hipouricemia características do SAI (19-21). Os principais critérios de diagnóstico do SAI e as suas etiologias mais frequentes encontram-se sumariados na tabela 2.

Face à ausência de níveis elevados de AVP em alguns pacientes, foi sugerido em 2005 que a nomenclatura de Síndrome de Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SSIHAD) fosse alterada para SAI. Um exemplo da situação mencionada é o Síndrome Nefrogénico, no qual são

identificadas mutações ativadoras do recetor V2, sem que exista aumento dos níveis de AVP (9, 22).

Além do SAI, o Hipotiroidismo e o Hipopituitarismo também podem ser apontados como causa de hiponatrémia euvolémica. No Hipotiroidismo, o mecanismo responsável tem por base a redução no débito cardíaco, que poderá servir como estímulo não osmótico para a libertação de AVP (7, 8). No Hipopituitarismo, o défice de glicocorticoides representa o fator central, uma vez que, em situações normais estes suprimem os níveis de AVP (23, 24). No Hipopituitarismo, geralmente não se desenvolve hipovolémia, pois os pacientes mantêm secreção adequada de Aldosterona, impedindo perdas de sódio (25).

Hiponatrémia Hipovolémica

Quando surge uma redução primária de volume extracelular e a consequente libertação de AVP (desencadeada por estímulo não osmótico - redução do volume) poderá surgir hiponatrémia se ocorrer uma ingestão ou infusão de fluidos hipotónicos (26).

A redução de volume referida, pode ter origem extra-renal (mais frequentemente a nível gastrointestinal) ou renal (ex. utilização de diuréticos, diurese osmótica, deficiência de mineralocorticoides e nefropatia perdedora de sal) (8, 14).

As causas extra-renais e renais são geralmente discriminadas pela concentração urinária de sódio ($[Na^+]_u$), (causa extrarenal $[Na^+]_u < 10-30$ mmol/L e renal $> 10-30$ mmol/L, não sendo este valor consensual pelos diferentes autores). No entanto, esta não é perfeitamente diferenciadora, uma vez que as perdas extrarrenais estão associadas a retenção de sódio mas, para além disso, a água é também intensamente reabsorvida, tornando-se imprevisível a $[Na^+]_u$ final. Na tentativa de colmatar esta limitação, utiliza-se a excreção fraccional de sódio ($EFNa^+$), uma vez que esta não é afetada pela quantidade de água na urina ($EFNa^+ < 1\%$ - causa extrarenal / $EFNa^+ > 1\%$ - causa renal) (14, 15, 27, 28).

A perda de volume de causa renal tem como etiologia mais frequente o uso de diuréticos, nomeadamente diuréticos tiazídicos. Os mecanismos propostos como responsáveis pela disfunção

induzida por estes fármacos são: (i) libertação de AVP estimulada pela hipovolémia, (ii) ação no segmento com maior importância a nível de diluição renal - tubo contornado distal (não interferindo com o mecanismo contracorrente), e (iii) depleção de potássio, que tem como consequência a alteração da sensibilidade do osmoreceptor e da sede.(15) Acresce-se que o défice de potássio, pode condicionar uma troca celular com o sódio, enaltecendo ainda mais a hiponatremia (8).

Uma outra causa renal de depleção de volume é o hipoadosteronismo consequente à insuficiência adrenal primária. Nesta, identificam-se valores elevados de $[Na^+]_u$ (> 30 mmol/l) com hipercalémia acompanhante. Esta perda renal de sódio provoca redução de volume e, portanto, desencadeia o estímulo não osmótico para a libertação de AVP. (8, 25).

O SAI, o Hipopituitarismo e o Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS) são possíveis causas de Hiponatremia no contexto de lesão cerebral, sendo que nos dois primeiros a hiponatremia é euvolémica (secundária a uma hemodiluição causada por retenção primária de água), enquanto no caso do SCPS a hiponatremia tem origem primária numa perda renal de volume por natriurese, ou seja, existe um estado de depleção de volume, secundário a exoliação urinária primária de sódio (29).

Dois processos principais são propostos, para explicar as alterações que ocorrem no SCPS: (i) diminuição do tónus do sistema nervoso simpático (SNS) para o rim, e, (ii) presença em circulação de fatores natriuréticos libertados de forma independente a nível cerebral (BNP – peptídeo natriurético do tipo B). Uma vez estabelecida a depleção de volume, esta estimula a libertação de AVP. Desta forma, a maioria dos pacientes tem níveis elevados de AVP circulante e preenchem assim o critério de SAI se não se tiver em atenção o estado volémico do paciente, que neste caso estará reduzido (20, 30-32).

A distinção entre o SAI e SCPS tem uma elevada importância, tendo em conta que a restrição de fluidos é o tratamento de escolha no SAI, enquanto o SCPS exige administração de fluidos (20).

Os níveis de ácido úrico, embora se encontrem normalmente elevados em pacientes com depleção de volume, tendem a encontrar-se reduzidos no SCPS (33). Isto pode ser explicado

porque o ácido úrico é habitualmente reabsorvido no tubo contornado proximal em conjunto com o sódio, local onde atua o sistema nervoso simpático, que está neste caso inativado (20).

O valor de sódio urinário encontra-se aumentado no SCPS, e é este o mecanismo primário responsável pela depleção de volume característica destes doentes (33).

A resposta terapêutica à solução salina isotónica é a melhor ferramenta na distinção entre o SAI e a hiponatremia hipovolémica, sendo que no SCPS os doentes respondem por estarem hipovolémicos (34). A tabela 3 apresenta pontos de comparação entre o SAI e o SCPS.

Hiponatremia Hipervolémica

As principais causas de hiponatremia hipervolémica são: Insuficiência Cardíaca (IC), Cirrose, Síndrome Nefrótica e Insuficiência Renal (IR). Nestas patologias, num contexto de hiponatremia, para além do sódio corporal total aumentado, a água corporal total encontra-se desproporcionalmente expandida. Isto resulta em edema e hiponatremia.

A ativação de respostas compensatórias nestas patologias, nomeadamente, a libertação não osmótica de AVP, têm como intuito restaurar a integridade circulatória arterial, o que tem como consequência deletéria a indução da hiponatremia (35-37).

Sabe-se que os níveis de $[Na^+]$ s reduzidos representam um fator independente de mau prognóstico na IC (prolongamento do internamento, mortalidade pós-alta, re-hospitalização e morte hospitalar) (38-41). Acrescenta-se ainda, que a hiponatremia aumenta os gastos de saúde relacionados com o tratamento da IC (40).

Na Cirrose, o nível de hiponatremia é muitas vezes proporcional à severidade da doença, representando um fator de mau prognóstico, associado a uma maior morbilidade e mortalidade, independente do score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (42-44).

A hiponatremia representa assim nestes grupos de pacientes um marcador indireto de ativação neuro-humoral, e daí a sua associação a pior prognóstico.

Na insuficiência renal crónica (IRC) avançada, o rim apresenta uma limitação na capacidade de concentração e diluição urinária. Assim, no caso de ingestão de líquidos em excesso,

ocorre um balanço positivo de água, dando origem a hiponatremia. Nesta patologia, verifica-se ainda um aumento na $EFNa^+$, na tentativa de manter o paciente num balanço normal de sódio. Face a esta situação, a $[Na^+]_u$ estará aumentada (>30 mmol/L) na IRC, contrariamente à IC, Cirrose, e Síndrome Nefrótica em que o reduzido preenchimento arterial sinaliza a reabsorção de sódio e a consequente redução para valores de $[Na^+]_u < 30$ mmol/L (8, 14, 15, 26).

2 – Diagnóstico

Alguns algoritmos diagnósticos focam na medição da concentração sérica de sódio, potássio, cloro, creatinina, glicose, ácido úrico, proteínas totais, albumina, triglicerídeos, contagem de glóbulos vermelhos e brancos, cortisol, ACTH, TSH, osmolalidade plasmática e urinária, excreção renal de sódio, e avaliação clínica do volume extracelular (45).

A aproximação laboratorial inicial deverá centrar-se na medição da osmolalidade sérica de forma a confirmar a existência de um estado hipoosmolar. Uma vez confirmado, segue-se a medição da osmolalidade urinária, que tem como objetivo determinar a capacidade de diluição urinária renal. Situações de hiponatremia hipoosmolar em que a resposta renal se encontra preservada são: polidipsia primária, consumo baixo de solutos e potomania alcoólica, sendo que nestes casos a osmolalidade urinária se encontrará reduzida (22, 45, 46). Não foi identificada diferença significativa na medição da osmolalidade e excreção de sódio urinárias através de um spot de urina ou por urina de 24 horas, demonstrando que a medição através de spot é suficiente para o estabelecimento de diagnóstico (47).

A história clínica e o exame físico são fundamentais na avaliação do volume extracelular. No exame físico é fundamental pesquisar alterações ortostáticas da frequência cardíaca e pressão arterial, pressão venosa jugular, turgescência cutânea, hidratação das mucosas, derrame pleural, ascite e edema periférico.(14) No entanto, apesar destes achados providenciarem pistas importantes acerca da causa da hiponatremia, a estimativa do volume extracelular do doente através do exame físico é muitas vezes ineficaz nas suas conclusões. Desta forma, testes laboratoriais são quase sempre necessários no estabelecimento do diagnóstico (27, 48).

Os testes laboratoriais que poderão ser úteis na estimativa do volume corporal são: hematócrito, *blood-urea-nitrogen* (BUN), bicarbonato, creatinina, albumina, e ácido úrico, apresentando-se normalmente elevados em casos de depleção de volume. Valores reduzidos da concentração urinária de sódio ($[Na^+]_{u}$) e excreção fracional de sódio ($EFNa^+$) normalmente sugerem também hipovolémia. Contudo, estes valores devem ser sempre interpretados no contexto patológico em questão, uma vez que a $[Na^+]_{u}$ pode estar aumentada em pacientes hipovolémicos

em situações de (i) síndromes perdedores/depletoras de sal, (ii) alcalose metabólica, (iii) uso recente de diuréticos, ou até com (iv) consumos aumentados de sódio (33, 48). A excreção fracional de uratos poderá ajudar a determinar o volume arterial efetivo em pacientes sob terapia diurética (45).

O nível sanguíneo de ureia reflete a severidade da desidratação. No entanto, a utilidade clínica deste teste é limitada, uma vez que este parâmetro pode ser aumentado por outros fatores como hemorragia ou destruição tecidual, podendo ainda encontrar-se reduzido devido a restrição do consumo proteico (49).

A função cardíaca deprimida poderá conduzir a interpretações errôneas na medição invasiva da pressão venosa. A ecocardiografia ou a cateterização da artéria pulmonar poderão evitar conclusões erradas na avaliação do volume extracelular nestes pacientes (33).

Existem novas ferramentas úteis na estimativa da água corporal total, nomeadamente a análise por impedância bioelétrica e a estimativa por medição da diluição do óxido deuterium. Esta última é considerada a *gold standart*, tendo como desvantagem o custo, tempo de processamento, e necessidade de laboratório especializado (50).

Outras investigações para ajudar na determinação da causa de hiponatremia surgem após esta primeira aproximação diagnóstica, utilizando exames auxiliares específicos para confirmar/excluir diagnósticos diferenciais que estes primeiros dados nos sugerem (por exemplo, uma radiografia de tórax na suspeita de patologia pulmonar como causadora de SAI).

3 – Tratamento

O tratamento da hiponatremia deve ter em consideração fatores como o tempo de instalação da mesma (aguda < 48 horas versus crônica > 48 horas), severidade, sintomatologia e etiologia. Estes parâmetros devem ser analisados, de forma a evitar complicações neurológicas que podem surgir em relação com a velocidade de correção da mesma (por excesso ou por defeito) (51, 52).

As complicações neurológicas surgem porque a descida na $[Na^+]_s$ cria um gradiente osmótico entre os fluidos extracelulares e intracelulares, provocando assim o movimento de água para o interior das células. No cérebro, devido ao limite expansivo exercido pela calote craniana, a translocação de água origina edema cerebral e conseqüentemente alterações neurológicas. Com a progressiva descida da concentração de sódio, aumenta o risco de desenvolvimento de convulsões (53).

Numa hiponatremia de evolução gradual, o cérebro desenvolve alterações adaptativas. Nas primeiras 24 a 48 horas as células cerebrais transferem para o espaço extracelular, sódio, cloro, e potássio. Posteriormente, solutos orgânicos como o glutamato, a taurina, o mio-inositol, a glutamina e a fosfocreatina são também deslocados do compartimento intracelular para o extracelular. Isto resulta na diminuição da osmolalidade intracelular e conseqüentemente do edema cerebral. Por esta adaptação, a sintomatologia é menos acentuada nos pacientes com hiponatremia crônica (14, 54, 55). Alguns grupos populacionais são mais suscetíveis ao desenvolvimento de edema cerebral induzido pela hiponatremia, nomeadamente mulheres pré-menopausa em pós-operatório, mulheres idosas sob terapêutica com tiazidas, crianças, doentes psiquiátricos e doentes hipóxicos (56).

A correção da hiponatremia acompanha-se de transferência de água do compartimento intracelular para o extracelular. Nesta circunstância, o cérebro defende-se da desidratação promovendo uma recaptção de solutos. Esta recaptção, pode no entanto, ser mais demorada do que a perda de água acima descrita, se a velocidade de correção da hiponatremia for excessiva (>10-12 mmol/dia). Como conseqüência, o cérebro diminui de volume devido à perda global de

água intracelular. O risco desta desidratação é o desenvolvimento de desmielinização osmótica em diferentes zonas do cérebro, sendo a zona predominantemente afetada a ponte. Esta alteração ocorre após uma melhoria inicial do estado mental (nos primeiros dois dias), devido ao reestabelecimento dos níveis de concentração de sódio. Posteriormente, ocorre um declínio da função neurológica, devido à agressão desmielinizante que a desidratação provoca nas células cerebrais, surgindo um quadro de disartria, disfagia, afasia, oftalmoplegia, ataxia, paraplegia ou tetraplegia flácida, paralisia pseudobulbar e coma. Estas alterações são na maioria dos casos irreversíveis. A ressonância magnética permite a localização e determinação da extensão da desmielinização, mas os sinais radiológicos poderão demorar até quatro semanas a surgir (57-60). Existem grupos mais suscetíveis de sofrer desmielinização osmótica, nomeadamente os alcoólicos, malnutridos, hipocalémicos, queimados, insuficientes hepáticos e mulheres idosas sob terapêutica diurética (61).

Na prática clínica, poderá ser difícil inferir a duração da hiponatrémia, e, desta forma, a decisão da velocidade de correção apoia-se muitas vezes na gravidade do distúrbio e da sintomatologia (62).

É aceite de forma consensual que a hiponatrémia aguda deva ser corrigida imediatamente de forma a reverter o edema cerebral. Numa hiponatrémia de início recente as alterações adaptativas cerebrais ainda não ocorreram, logo, o risco de edema cerebral é mais relevante do que o risco de desmielinização osmótica. Assim, a presença de sintomatologia severa, independentemente do estado de volume corporal, etiologia ou tempo de evolução, sinaliza a presença de um estado de edema cerebral, e o tratamento agressivo com solução salina hipertónica 1,8-3% está indicado. O objetivo é a elevação de 1 a 2 mmol/L/hora, nas primeiras 2-3 horas ou até que os sintomas desapareçam, tendo como limite para as primeiras 24 horas uma elevação de 8-12 mmol/l, e de 18 mmol/L nas primeiras 48 horas (25, 59, 63). Se o paciente apresentar sintomas neurológicos graves, a taxa inicial poderá ser de 4 a 5 mmol/L/hora durante as primeiras 1 a 2 horas (60). O objetivo será aumentar a $[Na^+]_s$ para um nível seguro (>120 mmol/L) após o qual a solução salina poderá ser descontinuada e medidas conservadoras de tratamento adaptadas à causa deverão ser empregues (7). Os doentes hipervolémicos devem também receber um diurético de ansa para

promover a excreção de água livre e prevenir a sobrecarga de volume causada pela infusão da solução salina (62).

No SCPS, uma vez instalada a hiponatremia, a solução salina hipertônica poderá tornar-se necessária. Neste cenário, a administração de fludro/hidrocortisona poderá ser útil uma vez que a suplementação com sódio de forma isolada poderá ser ineficaz devido ao estado natriurético (29, 64-66).

No paciente com alterações neurológicas, cuja hiponatremia se instalou há mais de 48 horas, uma taxa de correção mais baixa do que aquela usada para a hiponatremia aguda é estipulada: solução salina hipertônica 1,8-3% para aumentar a $[Na^+]_s$ em 0.5 mmol/hora nas primeiras 2 a 3 horas, mantendo-se o limite de 8-12mmol/L para as primeiras 24 e de 18mmol/L para as 48 horas. (8, 25, 59).

Devido ao risco de desenvolvimento de desmielinização osmótica, se o tempo de instalação da hiponatremia não for conhecido e não existir sintomatologia grave, deverá assumir-se que este é crônico e evitar assim uma correção rápida (67). Aqui, o risco de desmielinização osmótica é elevado porque o cérebro já sofreu um processo de adaptação (68). A desmielinização pode ocorrer de maneira independente da causa da hiponatremia ou do método de tratamento. O seu desenvolvimento poderá ser evitado com uma cautelosa correção dos níveis de sódio sérico (4).

Na hiponatremia crônica assintomática o tratamento depende da etiologia da hiponatremia, e tem por objetivo o tratamento da causa e a correção da $[Na^+]_s$ (15).

Na hiponatremia hipovolêmica, a correção da depleção de volume com solução salina isotônica é o pilar central da terapêutica. Pela restauração do volume, ocorre supressão da secreção de AVP, o que resulta na excreção de água livre e aumento da $[Na^+]_s$ (62, 63). Este aumento da $[Na^+]_s$ poderá atingir por vezes uma velocidade excessiva, e, nestes casos, a administração de desmopressina (análogo da AVP) ou soluções hipotônicas poderão ser úteis para lentificar a correção. Estes são também eficazes na reversão da correção excessiva da hiponatremia com outras terapêuticas (61, 69).

Ao contrário da hiponatremia hipovolêmica, na hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica o principal objetivo da terapêutica consiste na remoção primária de água livre de solutos. Esta pode conseguir-se de diferentes maneiras consoante a sua etiologia. Assim vejamos:

- (a) No tratamento do SAI devem ser considerados dois objetivos: tratamento dirigido à causa do síndrome quando possível, e tratamento dirigido à hiponatremia. Este último ponto tem como primeira abordagem a restrição de fluidos (18, 26). Para muitos pacientes, no entanto, a restrição de fluidos a longo prazo pode ser difícil de manter pelo desconforto e relativa ineficácia (70). A demeclociclina e o lítio, inibidores da ação da AVP no ducto coletor, e a ureia, que causa diurese osmótica, são terapêuticas adjuvantes no tratamento do SAI se a restrição de fluidos por si só não conseguir restaurar os níveis de sódio. Estes fármacos possuem no entanto um perfil de efeitos adversos que limita a sua utilização (3, 54, 56). Os diuréticos de ansa como a furosemida, em combinação com consumo de sódio, permitem o tratamento crónico do SAI (63). Os diuréticos de ansa reduzem a tonicidade do interstício e diminuem a capacidade de concentração da urina, o que limita a retenção de água pela AVP (8). O aumento da ingestão de sal substitui o que é perdido pela natriurese induzida pelo diurético, permitindo excreção de água livre no balanço final (7).
- (b) O tratamento da Insuficiência Adrenal e do Hipotireoidismo visa a substituição das hormonas respetivas (63).
- (c) Na IRC terminal, a $[Na^+]$ no dialisante necessita de ser ajustada de forma a evitar rápidas variações na $[Na^+]_s$. Normalmente é realizada uma correção por etapas, usando concentrações de sódio no dialisante mais baixas que o habitual, adaptadas à $[Na^+]_s$ do doente, por forma a corrigir lentamente o distúrbio, de acordo com a taxa desejada (71).
- (d) Na IC o tratamento passa pela melhoria da função cardíaca, e pela restrição de fluidos. A restrição de água por si só é no entanto mal tolerada. A utilização de lítio e demeclociclina nestes pacientes é limitada pelos seus efeitos adversos. A utilização de diuréticos representa a terapêutica mais utilizada, nomeadamente os de ansa. Neste tratamento, no entanto, remove-se conjuntamente com a água também sódio, sendo apropriado do ponto de vista de redução do edema contudo teoricamente inapropriado para corrigir a

hiponatremia na medida em que o volume que é retirado ao doente não é hipotónico o suficiente para permitir a subida franca dos níveis de $[Na^+]_s$ (72, 73).

- (e) A restrição de fluidos na cirrose pode não ser eficaz para aumentar a $[Na^+]_s$, apenas evitando que os níveis de sódio diminuam ainda mais (74).

Os antagonistas da AVP (Vaptans) atuam pelo bloqueio dos recetores desta hormona e são fármacos promissores no tratamento da hiponatremia euvolémica e hipervolémica. Podem ser específicos dos canais em que a AVP atua a nível do tubo coletor (V2) ou bloquear também outro tipo de recetores (V1) que existem predominantemente a nível do músculo liso e através dos quais a AVP exerce efeitos vasoconstritores. Como a maior fração de água corporal se encontra no espaço intracelular, os Vaptans promovem uma excreção livre de solutos que provém em cerca de 2/3 deste compartimento, evitando desta forma a ativação de estímulos neurohormonais, que poderiam ter como consequência hipotensão e taquicardia, como poderá ocorrer com a utilização de diuréticos (75).

O Tolvaptan (antagonista V2) demonstrou ser mais eficaz que a restrição de fluidos na correção da hiponatremia euvolémica e hipervolémica (76-78). Este provoca uma redução no tempo de internamento dos IC hiponatremicos, assim como dos sinais e sintomas da IC (dispneia, ortopneia, edema, distensão venosa jugular). Ainda não foi possível, no entanto, demonstrar se a melhoria dos valores séricos de sódio reduz as taxas de mortalidade na IC e Cirrose, questão que ainda necessitará de resposta em posteriores estudos (79-83).

O Conivaptan, antagonista misto V1 e V2, demonstrou ser eficaz no tratamento da hiponatremia hipervolémica e euvolémica (84-86). Por ser antagonista dos recetores V2, a hipotensão é um potencial efeito adverso, embora, nos estudos realizados tal não se tenha verificado (84). Este fármaco poderá ter vantagem relativamente ao Tolvaptan nos doentes com IC. Esta vantagem decorre do antagonismo V1 poder teoricamente reduzir a pós carga, reduzir a vasoconstrição coronária e melhorar desta forma o débito cardíaco (87). Ainda não existem, no entanto, dados suficientes para suportar estes benefícios do Conivaptan na IC (14). Não existe consenso na utilização do Conivaptan na cirrose. Isto ocorre pela base teórica de que o

antagonismo V1 poderá aumentar o fluxo esplâncnico e a pressão porta, assim como interferir com a agregação plaquetária, promovendo hemorragia das varizes (88). No entanto, um recente estudo retrospectivo mostrou resultados favoráveis com a utilização de Conivaptan, com aumento da $[Na^+]_s$ e diminuição da progressão para transplante em doentes cirróticos (89).

A utilização de antagonistas da vasopressina na hiponatremia hipovolémica poderá agravar a depleção de volume e as suas complicações, devido a um aumento de excreção de água livre, e é por estas razões contraindicado (70).

Embora na maioria dos pacientes com hiponatremia crónica a doença pareça assintomática do ponto de vista neurológico, poderá existir sintomatologia subtil, como alterações cognitivas, da atenção e da marcha, que poderão predispor a um maior risco de quedas (90-92). Acrescenta-se ainda o facto de que a hiponatremia crónica reduz a massa óssea, pois induz ativação osteoclástica. Esta ativação parece dever-se ao desenvolvimento de stress oxidativo intraosteoclástico, e poderá resultar numa mobilização de reservas de sódio e aumento da $[Na^+]_s$ à custa da integridade estrutural óssea. Por esta razão, a instituição de tratamento osteoporótico antirreabsortivo na hiponatremia crónica será uma medida a considerar em posteriores estudos (93, 94).

A figura 1 representa uma aproximação simplista do diagnóstico e tratamento da hiponatremia.

Existem fórmulas que permitem auxiliar o clínico no cálculo da quantidade de fluidos a administrar (tabela 4). Um tratamento adequado envolve a utilização das fórmulas como instrumentos auxiliares para facilitar a implementação da fluidoterapia. Estas fórmulas são no entanto limitadas uma vez que fazem uma aproximação ao paciente como um sistema fechado, não tendo em conta as perdas e ganhos de água e solutos por outras vias, e as alterações da fisiologia do distúrbio que entretanto se processam (51, 95-97) Por esta razão, o mais importante no tratamento é a frequente monitorização da $[Na^+]_s$, dos sintomas do paciente, e do volume extracelular, de forma a atingir e controlar a taxa de correção desejada. (51, 95, 96).

4 – Conclusão

A hiponatremia é um distúrbio hidroeletrólítico de extrema importância pela morbidade e mortalidade que provoca tanto em contexto agudo como crónico, servindo inclusive em algumas situações de marcador da doença e sua gravidade.

Pode ter diversas etiologias, sendo classificada de acordo com o nível de osmolalidade plasmática em hiponatremia hipoosmolar, euosmolar e hiperosmolar. A hiponatremia hipoosmolar, é por sua vez classificada consoante o estado volémico do paciente em hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. No diagnóstico da hiponatremia é fundamental inserir o distúrbio do paciente num dos grupos supracitados de forma a optar pela abordagem terapêutica mais correta.

O tratamento da hiponatremia depende não só da etiologia, mas também do tempo de instalação, severidade e sintomatologia associada. A correção do distúrbio deverá ser monitorizada, com o intuito de controlar a velocidade de correção da $[Na^+]_s$. De referir que, uma correção atrasada da terapêutica por um lado, ou correção exagerada e demasiado agressiva da concentração por outro, poderá ter consequências devastadoras, como edema cerebral e desmielinização osmótica, respetivamente.

Os Vaptans são poderosas novas armas terapêuticas que poderão permitir o tratamento dos doentes hiper e euvolémicos de forma mais direcionada à principal alteração fisiopatológica do distúrbio, e desta maneira tendo resultados mais eficazes e com menos efeitos laterais que os diuréticos.

É importante ainda esclarecer se a correção da hiponatremia nos doentes IC e Cirróticos tem influência na evolução da doença, com importantes consequências a nível do prognóstico destas patologias.

Bibliografia

1. DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol.* 1990;34(4):163-6. [Abstract]
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):70-6.
3. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2064-72.
4. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1997;126(1):57-62.
5. Smellie WS, Hampton KK, Bowley R, Martin SC, Shaw N, Hoffman J, et al. Best practice in primary care pathology: review 8. *J Clin Pathol.* 2007;60(7):740-8.
6. Patel S. Sodium balance-an integrated physiological model and novel approach. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(4):560-9.
7. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):366-74.
8. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(2):459-81, vii.
9. 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(18):1884-90.
10. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471-503.
11. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106(4):399-403.
12. Mittal R, Sheftel H, Demssie Y. Management of hyponatraemia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(2):M22-5.

13. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med.* 2007;120(8):653-8.
14. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(2):161-8.
15. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998;352(9123):220-8.
16. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985;102(2):164-8.
17. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23(4):529-42.
18. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42(5):790-806.
19. Decaux G, Genette F, Mockel J. Hypouremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med.* 1980;93(5):716-7.
20. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(4):182-7.
21. Offenstadt G, Das V. Hyponatremia, hypernatremia: a physiological approach. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(6):353-6.
22. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ.* 2002;166(8):1056-62.
23. Yatagai T, Kusaka I, Nakamura T, Nagasaka S, Honda K, Ishibashi S, et al. Close association of severe hyponatremia with exaggerated release of arginine vasopressin in elderly subjects with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):221-6.
24. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989;321(8):492-6. [Abstract]
25. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.

26. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth.* 2009;56(2):151-67.
27. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1175-84.
28. Coulthard MG. Will changing maintenance intravenous fluid from 0.18% to 0.45% saline do more harm than good? *Arch Dis Child.* 2008;93(4):335-40.
29. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol.* 2007;68(4):387-93.
30. Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2005;27(4):418-22.
31. Zhang W, Li S, Visocchi M, Wang X, Jiang J. Clinical analysis of hyponatremia in acute craniocerebral injury. *J Emerg Med.* 2010;39(2):151-7.
32. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR, Miranda LS, Santos-Neto RC, Cosme Sde L, et al. Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(4):1037-44.
33. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist.* 2003;9(6):290-300.
34. Hato T, Ng R. Diagnostic value of urine sodium concentration in hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus hypovolemia. *Hawaii Med J.* 2010;69(11):264-7.
35. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2028-31.
36. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;63(3):645-51.
37. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol.* 1979;236(4):F321-32.

38. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Pina IL, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1998-2005.
39. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, Bayes-Genis A, Pinto Y, Moore SA, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):354-61.
40. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Gupta V, Saltzberg MT, Costanzo MR. Burden of sodium abnormalities in patients hospitalized for heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17(1):1-7.
41. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med.* 2010;170(3):294-302.
42. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Lien JM, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):220-6.
43. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004;40(4):802-10.
44. Vaa BE, Asrani SK, Dunn W, Kamath PS, Shah VH. Influence of serum sodium on MELD-based survival prediction in alcoholic hepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):37-42.
45. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Stork S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med.* 2010;123(7):652-7.
46. Whyte M, Down C, Miell J, Crook M. Lack of laboratory assessment of severe hyponatraemia is associated with detrimental clinical outcomes in hospitalised patients. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1451-5.
47. Holm EA, Bie P, Ottesen M, Odum L, Jespersen B. Diagnosis of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *South Med J.* 2009;102(4):380-4.
48. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987;83(5):905-8.

49. Bianchetti MG, Simonetti GD, Bettinelli A. Body fluids and salt metabolism - Part I. *Ital J Pediatr.* 2009;35(1):36.
50. Hoyle GE, Chua M, Soiza RL. Volaemic assessment of the elderly hyponatraemic patient: reliability of clinical assessment and validation of bioelectrical impedance analysis. *QJM.* 2011;104(1):35-9.
51. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1564-9.
52. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol.* 1996;46(3):149-69. [Abstract]
53. Halawa I, Andersson T, Tomson T. Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia.* 2011;52(2):410-3.
54. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ.* 2006;332(7543):702-5.
55. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest.* 1995;95(2):788-93.
56. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(10):1599-607.
57. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int.* 1989;35(1):69-75.
58. Marreiros H, Santos R, Santos S, Tomas R, Marques A, Veiga E. [Pontine and extrapontine myelinolysis]. *Acta Med Port.* 2010;23(4):709-14.
59. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(8):1522-30.
60. Widdess-Walsh P, Sabharwal V, Demirjian S, DeGeorgia M. Neurologic effects of hyponatremia and its treatment. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(5):377-83.
61. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):774-9.

62. Wakil A, Atkin SL. Serum sodium disorders: safe management. *Clin Med*. 2010;10(1):79-82.
63. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581-9.
64. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(12):2807-11.
65. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2373-5.
66. Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G, Tsuboi Y, Sakuma N, Okada K, et al. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J*. 1996;43(1):101-8.
67. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(10):715-26.
68. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int*. 1976;10(1):104-16.
69. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):331-6.
70. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol*. 2002;29(1):1-9.
71. Ostermann M, Dickie H, Tovey L, Treacher D. Management of sodium disorders during continuous haemofiltration. *Crit Care*. 2010;14(3):418.
72. Jao GT, Chiong JR. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: mechanisms, prognosis, and treatment options. *Clin Cardiol*. 2010;33(11):666-71.
73. Ghali JK, Tam SW. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail*. 2010;16(5):419-31.

74. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):933-9.
75. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1615-21.
76. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*. 2003;107(21):2690-6.
77. Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):1064-7.
78. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2099-112.
79. Cyr PL, Slawsky KA, Olchanski N, Krasa HB, Goss TF, Zimmer C, et al. Effect of serum sodium concentration and tolvaptan treatment on length of hospitalization in patients with heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(4):328-33.
80. Pang PS, Gheorghiade M, DiHu J, Swedberg K, Khan S, Maggioni AP, et al. Effects of tolvaptan on physician-assessed symptoms and signs in patients hospitalized with acute heart failure syndromes: analysis from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) trials. *Am Heart J*. 2011;161(6):1067-72.
81. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., 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(12):1332-43.

82. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Jr., Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(16):1963-71.
83. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
84. Annane D, Decaux G, Smith N. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci*. 2009;337(1):28-36.
85. Koren MJ, Hamad A, Klasen S, Abeyratne A, McNutt BE, Kalra S. Efficacy and safety of 30-minute infusions of conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(9):818-27.
86. Metzger BL, DeVita MV, Michelis MF. Observations regarding the use of the aquaretic agent conivaptan for treatment of hyponatremia. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):725-30.
87. Sica DA. Hyponatremia and heart failure--treatment considerations. *Congest Heart Fail*. 2006;12(1):55-60.
88. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int*. 2006;69(12):2124-30.
89. O'Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1325-9.
90. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71 e1-8.
91. Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA*. 1999;281(24):2299-304.
92. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):275-80.

93. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):554-63.
94. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem.* 2011;286(12):10864-75.
95. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1110-7.
96. Adroge HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med.* 1997;23(3):309-16.
97. Oh MS. Management of hyponatremia and clinical use of vasopressin antagonists. *Am J Med Sci.* 2007;333(2):101-5.
98. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):873-94, xi.
99. Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1494-508.
100. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1820-32.

Tabela 1 - Causas de hiponatremia hipotônica

A. Capacidade de excreção renal de água alterada

Hipovolêmica	Extra-Renal	Renal
	1. Diarreia	1. Diuréticos
	2. Vômitos	2. Diurese osmótica
	3. Perda de sangue	3. Insuficiência Adrenal Primária
	4. Sudorese excessiva	4. Nefropatia perdedora de sal
	5. Sequestro de fluidos para 3° espaço	5. Bicarbonatúria
		6. Cetonúria
		7. SCPS
Euvolêmica	1. SAI (Síndrome Antidiurese Inapropriada)	
	2. Hipotireoidismo	
	3. Insuficiência Adrenal Secundária/Hipopituitarismo	
Hipervolêmica	1. Insuficiência Cardíaca Congestiva	
	2. Cirrose	
	3. Síndrome Nefrótico	
	4. Insuficiência Renal	
B. Excesso de consumo de água		
	1. Polidipsia primária	
	2. Soluções de irrigação sem sódio (RTU-P (ressecção trans-uretral da próstata), histeroscopia, laparoscopia)	
	3. Consumo acidental de grande quantidade de água	
	4. Múltiplos enemas	

Adaptado da ref. (63) com autorização do Dr. Nicolaos Madias

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico e Causas do Síndrome de Antidiurese Inapropriada (SAI):

Critérios de Diagnóstico Essenciais:

- 1- Osmolalidade plasmática efetiva reduzida (< 275 mOsm/Kg H_2O)
 - 2- Osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (> 100 mOsm/Kg H_2O) (em contexto de função renal normal)
 - 3- Euvolemia clínica
 - 4- Concentração urinária de sódio ($[Na^+]_u$) elevada (podem apresentar uma baixa $[Na^+]_u$ em contexto de depleção de volume, ou consumo de sódio baixo)
 - 5- Exclusão de Hipotireoidismo, Hipoadrenalismo (primário ou secundário) e uso de diuréticos
-

Critérios Acessórios:

- 6- Teste de carga de água anormal (incapacidade de excreção de 80% da carga de água em 4 horas ou falha em diluir a urina para valores inferiores a 100 mOsm/kg H_2O)
 - 7- Níveis de AVP plasmáticos inapropriadamente elevados
 - 8- Ausência de correção significativa da concentração sérica de sódio ($[Na^+]_s$) com expansão de volume, mas melhoria após restrição de fluidos.
-

Causas do Síndrome de Antidiurese Inapropriada:

Cancro	Patologia pulmonar	Fármacos
Pulmonar;	Infeção;	SSRI; Opiáceos; Fenotiazidas;
Mediastínico;	Falência respiratória;	Clorpropamida; Clofibrato;
Extratorácico;	Ventilação pressão positive;	Carbamazepina; Oxitocina;
Doenças do SNC	Outras	Ciclofosfamida; Nicotina;
Psicose aguda;	Estado pós-operatório;	Desmopressina; Vincristina;
Lesões de massa; Trauma;	Dor;	Inibidores da síntese de
Doenças desmielinizantes;	Náusea severa;	Prostaglandinas;
AVC; Hemorragia;	Infeção HIV	Antidepressivos tricíclicos;

Adaptado da ref (63, 98), com autorização do Dr. Nicolaus Madias e Dr. Joseph Verbalis

Tabela 3 – Síndrome de Antidiurese Inapropriada (SAI) versus Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS)

	SAI	SCPS
[Na ⁺] _s	Reduzida	Reduzida
Volume extracelular	Normal a aumentado	Reduzido
Pressão arterial	Normal	Pode estar reduzida
Hipotensão postural	Ausente	Presente
AVP	Habitualmente aumentada	Habitualmente aumentada
Osmolalidade urinária	Inapropriadamente elevada (> 100 mOsm/Kg H ₂ O)	Apropriadamente elevada (> 100 mOsm/Kg H ₂ O)
Osmolalidade urinária após expansão de volume	Fixa	Diminui para < 100 mOsm/kg
[Na ⁺] _u	Aumentada devido à expansão de volume (normalmente > 40 mmol/l)	Aumentada devido à natriurese (normalmente > 40 mmol/l)
[Ácido úrico] _{plasma}	Reduzido devido a expansão de volume	Reduzido devido a perdas urinárias em conjunto com o Na ⁺
BNP (Peptídeo natriurético tipo B)	Normal	Normal a elevado
Efeito de solução salina isotónica	Pode agravar a hiponatrémia	Melhora a hiponatrémia

Adaptado da ref (99) com autorização do Dr. A. Mooradian

Tabela 4 - Fórmulas de estimativa do volume/taxa de infusão de uma solução

1- **Na⁺ déficit** (mEq) = (ACT)(L) x ([Na⁺]desejado – [Na⁺]atual)(mEq/L) (99)

2- **Aumento na [Na⁺]** (mmol/L) = (([Na⁺] + [K⁺] na infusão) – [Na⁺]s) / (ACT + 1) (96)

Volume de infusão (L) = Alteração pretendida na [Na⁺]s/Aumento na [Na⁺] (63, 96)

3- **Taxa de infusão** (mL/hora) = **Peso**(Kg) x **Taxa de aumento da [Na⁺]s desejada**(mmol/L/hora)
(8)

4- **Água livre em excesso** (L) = ACT – [ACT x ([Na⁺]atual / 140)] (13, 56)

Em pacientes sem hipovolémia permite calcular a quantidade de excreção urinária de água livre necessária para se atingir uma meta de [Na⁺]s (56)

[Na⁺] presente nas diferentes soluções salinas:

5% - 855 mmol/L; 3% - 513 mmol/L; 0,9% - 154 mmol/L; Lactato de Ringer - 130 mmol/L;

0,45 % - 77 mmol/L; 0,2 % - 34 mmol/L; 5% dextrose em água - 0 mmol/L (63)

A água corporal total (ACT) é estimada a partir do peso corporal e expressa em litros. Calcula-se multiplicando o peso corporal por 0.5 no sexo feminino e por 0,6 no sexo masculino (60).

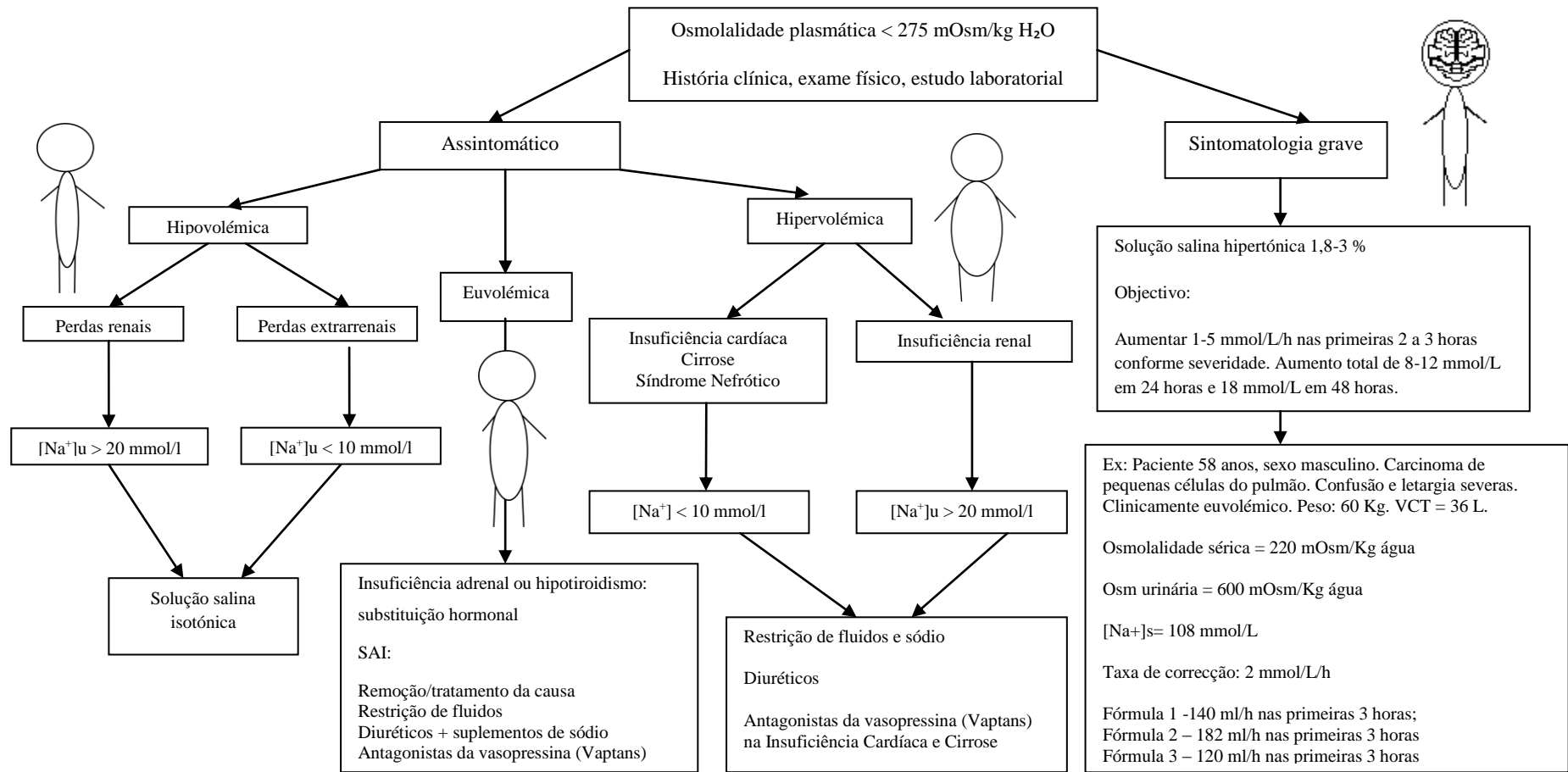


Figura 1 - Esquema de aproximação diagnóstica e terapêutica geral da hiponatremia hipoosmolar. Adaptado de (100) e (63) com autorização do Dr. Schrier e Dr. Nicolaus Madias, respetivamente;

Anexo 1

Normas de publicação da revista “Arquivos de Medicina”

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés. Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra. Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.

Anexo 2

Autorizações concedidas pelos autores para a utilização e/ou modificação de tabelas e figuras.

from: **Inês Raposo** inesraposovs@gmail.com
to: nicolaos.madias@tufts.edu
date: Tue, Oct 11, 2011 at 11:01 PM
subject: Fwd: Hyponatremia review

Dear Dr. Madias,

my name is Inês, and i'm a student in the Faculty of Medicine of the University of Porto in Portugal.

I'm doing a final course review on the diagnosis and treatment of hyponatremia, and wanted to request if the Dr. autorizes the adaptation of table 1 and figure 2 presented on your hyponatremia review article published in the New England Journal of Medicine, volume 342, number 21, on March 25, 2000.

Thank you so much for the attention.
Best regards,

Inês Raposo

from: **Nicolaos Madias** Nicolaos.Madias@steward.org
to: Inês Raposo <inesraposovs@gmail.com>
date: Mon, Oct 17, 2011 at 5:05 PM
subject: RE: Hyponatremia review

Yes, Ines, please feel free to adapt the material. Good luck with your project.

Nick

Nicolaos E. Madias, M.D., F.A.S.N.
Chairman, Department of Medicine
St. Elizabeth's Medical Center (SEMC)
Maurice S. Segal, M.D. Professor of Medicine
Tufts University School of Medicine (TUSM)
TUSM Academic Dean at SEMC
St. Elizabeth's Medical Center
Department of Medicine
736 Cambridge St.
Boston, MA 02135
Telephone: 617 562-7502
Fax: 617 562-7797

from: **Inês Raposo** inesraposovs@gmail.com
to: Nicolaos Madias
<Nicolaos.Madias@steward.org>
date: Sun, Feb 12, 2012 at 4:51 PM
subject: Hyponatremia review

Dear Dr. Madias

my name is Inês, and i'm a student in the Faculty of Medicine of the University of Porto in Portugal.

I'm doing a final course review on the diagnosis and treatment of hyponatremia and I've already asked for the Dr's permission to adapt table 1, and want to thank you so much for grating it.

I'm now almost finishing review and wanted to request the Dr's permission to utilize and adapt the formulas on table 2, and one of the patient's Na concentration and serum osmolality values so i can arrange an figure showing on how to calculate the volume and rate of correction of the sodium serum concentration .

The data are presented on the Dr. Madias's hyponatremia review article published in the New England Journal of Medicine, volume 342, number 21, on March 25, 2000

Thank you so much for the attention

Best regards,

Inês Raposo

from: **Nicolaos Madias** Nicolaos.Madias@steward.org
to: Inês Raposo
<inesraposovs@gmail.com>
date: Mon, Feb 13, 2012 at 1:33 PM
subject: RE: Hyponatremia review

Dear Inês,

Thanks for the message. Please feel free to utilize the requested material. Good luck with your project!

NEM

from: **Inês Raposo** inesraposovs@gmail.com
to: verbalis@georgetown.edu
date: Wed, Oct 19, 2011 at 4:29 PM
subject: Hyponatremia review

Dear Dr. Joseph Verbalis,

my name is Inês, and i'm a student in the Faculty of Medicine of the University of Porto in Portugal.

I'm doing a final course review on the diagnosis and treatment of hyponatraemia, and wanted to request the Dr.'s authorization to the adaptation of "Box 2 - Criteria for the diagnosis of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion" presented on Disorders of Body Water Homeostasis in Critical Illness, in Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006.

Thank you so much for the attention.
Best regards,

Inês Raposo

from: **Joseph Verbalis** verbalis@georgetown.edu
to: Inês Raposo <inesraposovs@gmail.com>
date: Sat, Oct 22, 2011 at 2:53 PM
subject: Re: Hyponatremia review

Inês - I'm happy to give you authorization to use this table for your course review

JGV

--

Joseph G. Verbalis, MD
Professor of Medicine
Chief, Endocrinology and Metabolism
Director, Georgetown-Howard Universities Center for Clinical and Translational Science
Georgetown University Medical Center
Mailing address:
Endocrinology and Metabolism 232 Building D
4000 Reservoir Rd NW
Washington, DC 20007
phone: 202-687-2818
fax: 877-485-1479

from: **Inês Raposo** inesraposovs@gmail.com
to: arshag.mooradian@jax.ufl.edu
date: Tue, Oct 11, 2011 at 11:24 PM
subject: Hyponatraemia review

Dear Dr. Arshag D. Mooradian,

my name is Inês, and i'm a student in the Faculty of Medicine of the University of Porto in Portugal.

I'm doing a final course review on the diagnosis and treatment of hyponatraemia, and wanted to request the Dr.'s authorization to the use or adaptation in my work of table 3 and 6 presented on your "Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients" article published in the International Journal of Clinical Practice on October 2009.

Thank you so much for the attention.
Best regards,

Inês Raposo

from: **Mooradian, Arshag** Arshag.Mooradian@jax.ufl.edu
to: Inês Raposo <inesraposovs@gmail.com>
date: Wed, Oct 12, 2011 at 1:33 PM
subject: RE: Hyponatraemia review

You have the authors' permission to use the tables for your final course review.

Good luck,

A. Mooradian