

A FENITOÍNA COMO TERAPÊUTICA NA SÍNDROME DE SECREÇÃO INADEQUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Casos Clínicos

Doenças Renais

Autor(es) :

Maria Inês Correia 1; Pedro Vieira 2; Luís Marote Correia 1; Dina Santos 1; Manuela Lélis 1; Luz Reis Brazão 1

Instituições :



Data de Aceitação :

Data de Publicação :

22-04-2017

ISSN :

2183-7546

RESUMO

Numerosas terapêuticas foram propostas na síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH) refractária à restrição hídrica e dieta hipersalina, existindo raros casos descritos de SIADH de origem neurológica em que foi conseguido um controlo a longo prazo com fenitoína. Um homem de 48 anos, raça caucasiana, com antecedentes de etilismo crónico e história recente de traumatismo craniano com fractura do rochedo temporal direito é encaminhado ao Serviço de Urgência(SU) por crise convulsiva não presenciada e quadro confusional. Ao exame objectivo, o doente apresentava-se prostrado, desorientado e com períodos de agitação, sem sinais de depleção de volume. O restante exame físico e neurológico não revelou alterações relevantes. À admissão destacavam-se, analiticamente, níveis séricos de sódio de 120 mEq/l e, imagiologicamente, a tomografia crânio-encefálica revelou-se sobreponível a estudos anteriores. Outros exames complementares realizados, no SU, não mostraram alterações. Durante o internamento a abordagem diagnóstica permitiu o diagnóstico de SIADH, como complicação de uma fractura da base do crânio. Apesar da instituição de restrição hídrica e dieta hipersalina, o doente manteve o quadro confusional e hiponatremia refractários. Face à etiologia da SIADH iniciou-se terapêutica com fenitoína conseguindo-se uma melhoria mantida do quadro clínico e atingimento de níveis normonatremicos.

Palavras Chave :

Hiponatremia; Síndrome de Secreção Inadequada de HAD; Traumatismos Cranioencefálicos; Fenitoína.

ARTIGO

Introdução:

A hiponatremia é o distúrbio hidroelectrolítico mais comum nos doentes hospitalizados com uma incidência que atinge os 30% ¹e, conhecendo as numerosas complicações que dele advém, compreende-se a importância do seu estudo etiológico e tratamento, ainda que as terapêuticas de primeira linha se mostrem ineficazes. Neste artigo abordamos um caso clínico de síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH) que representa uma das causas mais frequentes de hiponatremia ². No entanto, face a uma abordagem terapêutica limitada à restrição hídrica, dieta hipersalina e diuréticos de ansa, existe em casos refractários a necessidade de terapêuticas menos convencionais. Este caso vem evidenciar a multiplicidade de etiologias no caso da SIADH e corroborar a eficácia da fenitoína como terapêutica a longo prazo em casos específicos.

Caso Clínico:

Apresenta-se o caso de um homem de 48 anos, raça caucasiana, com antecedentes de etilismo crónico e história de traumatismo crânio-encefálico (TCE) recente, um mês antes da história da doença atual, com fractura do rochedo temporal direito. Aquando do TCE foi admitido num Serviço de Neurocirurgia, tendo sido adoptada terapêutica conservadora, mantendo-se internado durante 5 dias, com alta sem alterações clínicas ou analíticas sequelares. Um mês após o TCE, o doente é encaminhado ao Serviço de Urgência (SU) por crise convulsiva não presenciada e quadro confusional. Ao exame objectivo, o doente apresentava-se prostrado, reativo a estímulos verbais, desorientado e com períodos de agitação, sem sinais de depleção de volume. O restante exame físico e neurológico não revelou alterações relevantes. A

admissão, o estudo analítico, revelou níveis séricos de sódio de 120 mEq/l e elevação de CK de 1985 U/L, sem outras alterações nomeadamente ao nível do hemograma, estudo da coagulação, função renal e hepática. Imagiologicamente a tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica revelou contusão cerebral frontal esquerda em reabsorção, sem efeito de massa e fractura do rochedo temporal direito, sendo sobreponível a exame anterior, não se individualizando imagens hemorrágicas ou isquémicas agudas. Foram realizados, também em ambiente de SU, face aos antecedentes do doente e quadro à admissão, punção lombar e angio-TC, que não detectaram quaisquer alterações. O doente foi internado por hiponatrémia, síndrome confusional agudo, epilepsia no contexto traumático/etilismo crónico e rabdomiólise. Procedeu-se à abordagem diagnóstica inicial da hiponatrémia, num doente euvolémico de acordo com a Fig. 1³.

O estudo revelou osmolaridade sérica de 256 mOsm/kg, osmolaridade urinária de 529 mOsm/kg e Na⁺ urinário de 424 mEq/L. Perante a exclusão de estímulos fisiológicos de secreção de hormona antidiurética (ADH), hipotireoidismo e insuficiência supra-renal, admitiu-se o diagnóstico de SIADH. Em termos etiológicos assumiu-se, face à ausência de outras causas, uma origem neurológica, com produção eutópica de ADH, como complicação de uma fractura da base do crânio. A abordagem terapêutica inicial consistiu na restrição hídrica e dieta hipersalina, mantendo o doente quadro confusional e hiponatrémia refractários (níveis séricos de sódio de 118 mEq/l, osmolaridade sérica de 237 mOsm/kg, osmolaridade urinária de 512 mOsm/kg e Na⁺ urinário de 405 mEq/L). Face à etiologia da SIADH e à indisponibilidade de um armamentário farmacológico mais vasto, optou-se por uma abordagem terapêutica menos convencional. Admitindo um potencial papel terapêutico a longo prazo, iniciou-se um esquema terapêutico com fenitoína 300mg/total dia, conseguindo-se uma melhoria progressiva e mantida do quadro confusional e dos testes psicométricos, com atingimento de níveis normonatremicos (Tabela 1). Dezanove dias após, o doente não evidenciava sinais clínicos ou sintomas de SIADH, não havendo registo de mais episódios de crises convulsivas.

Discussão:

Numerosas terapêuticas foram propostas na SIADH refractária à restrição hídrica e dieta hipersalina, destacando-se a demeclociclina, a ureia e, mais recentemente, os antagonistas dos receptores da hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina (vaptanos)². No entanto, a sua disponibilidade é limitada pelo que em casos de falência da terapêutica inicial existe a necessidade de outras abordagens. Face a um armamentário terapêutico restrito houve a necessidade de terapêuticas menos convencionais.

Assim, e apesar, do uso da fenitoína já ter sido por algumas vezes abordado como terapêutica na SIADH, está longe de ser considerada uma terapêutica disseminada. No entanto, fazendo uma resenha histórica, podemos constatar que a fenitoína foi usada, por múltiplas vezes, em casos de SIADH, ora como teste diagnóstico, no diagnóstico etiológico da SIADH, permitindo a distinção entre produção eutópica ou ectópica⁴, ora como abordagem terapêutica efetiva no controlo da hiponatrémia na SIADH⁴⁻¹⁰. Contudo, os casos sobre a manutenção da eficácia terapêutica a longo prazo são ainda mais raros. Para além do número restrito, os casos de SIADH em que foi conseguido um controlo a longo prazo dos níveis normonatremicos^{8,9} estão invariavelmente associados a fracturas da base do crânio. Debruçando-nos sobre a fisiopatologia nestes casos, considera-se haver uma libertação mantida de ADH, independente dos estímulos dos osmorreceptores (SIADH tipo C)^{11,12}, secundária a lesões centrais. Por sua vez, o mecanismo de ação da fenitoína, decorre da inibição da entrada de cálcio nas células da hipófise posterior, suprimindo, assim, a secreção da ADH nos casos de SIADH⁴. No entanto, o efeito supressor da fenitoína na secreção de ADH é limitado ao período de subida dos seus níveis séricos, minimizando a sua eficácia a longo prazo. Contudo, face à existência de casos descritos de SIADH, na sequência de fracturas da base do crânio, em que é conseguido um controlo a longo prazo dos níveis normonatremicos^{8,9}, colocou-se-nos a hipótese de que a fenitoína pudesse ter uma eficácia mais significativa.

Este caso vem evidenciar a multiplicidade de etiologias no caso da SIADH e corroborar a eficácia da fenitoína como terapêutica a longo prazo em casos específicos.

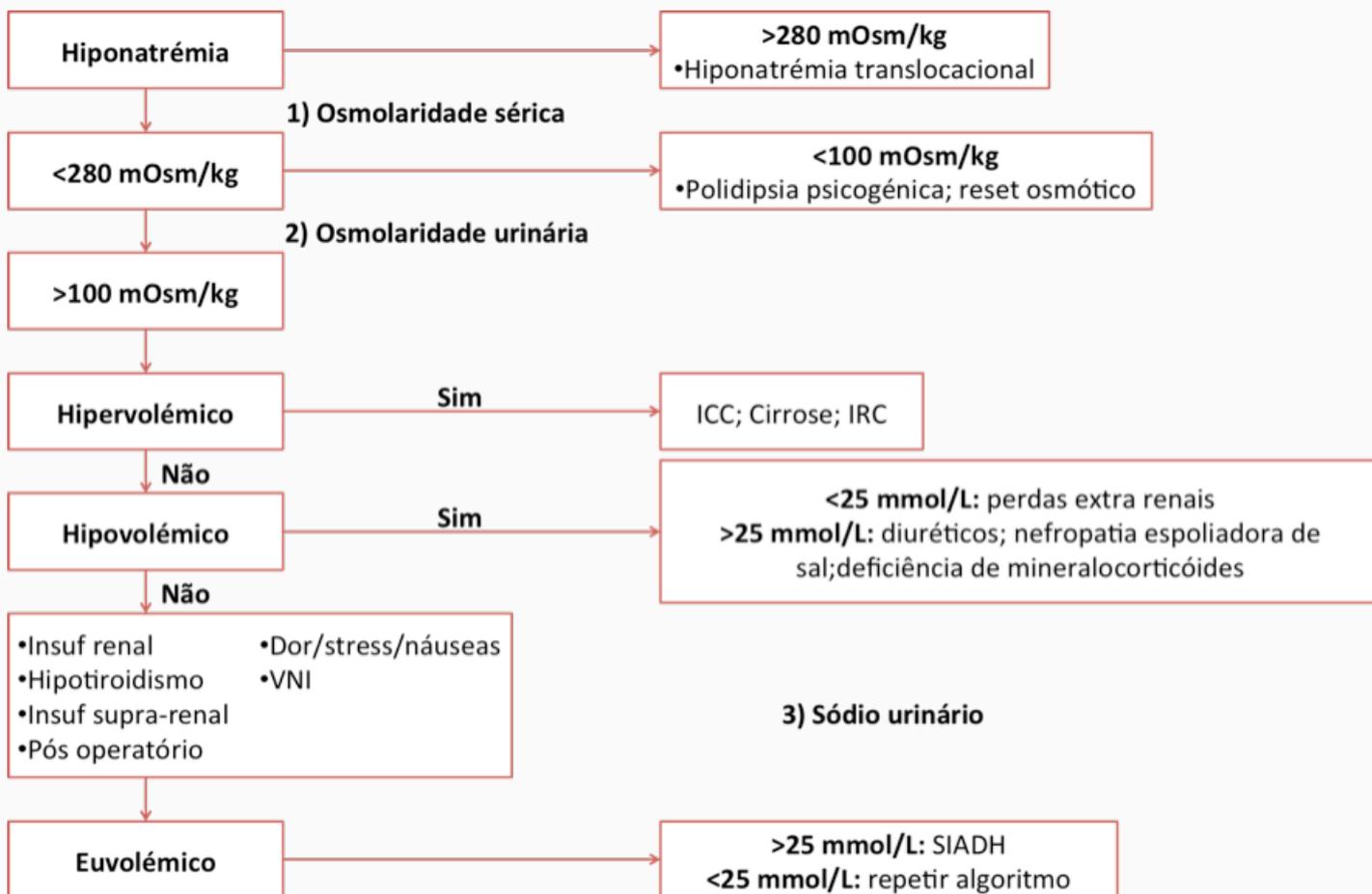
Quadro I

Evolução analítica ao longo do internamento

	Dia 1	Dia 2	Dia 5	Dia 19	Valores de referência
Sódio sérico (mEq/L)	128	129	139	139	136 - 145
Sódio urinário (mEq)	407	402	166	141	40 - 220
Osmolaridade sérica (mOsm/Kg)	241	243	285	283	275 - 295
Osmolaridade urinária (mOsm/Kg)	522	510	333	326	300 - 900

Evolução analítica do sódio e da osmolaridade no sangue e na urina, ao longo do internamento, após a introdução de fenitoína 300mg/dia.

Figura I



Abordagem diagnóstica da hiponatremia. Adaptado de Warrel DA et al. Disorders of water and sodium homeostasis. Oxford Textbook of Medicine. 2010

BIBLIOGRAFIA

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. The American journal of medicine. 2006;119(7 Suppl 1):S30-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.005. PubMed PMID: 16843082.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. The New England journal of medicine. 2007;356(20):2064-72. doi: 10.1056/NEJMc066837. PubMed PMID: 17507705.
- Warrel DA, Cox TM, Firth JD. Disorders of water and sodium homeostasis. Oxford Textbook of Medicine. 3. 5th ed: Oxford University Press; 2010.
- Fichman MP, Kleeman CR, Bethune JE. Inhibition of antidiuretic hormone secretion by diphenylhydantoin. Archives of neurology. 1970;22(1):45-53. PubMed PMID: 5409600.
- Lowe KG, Wilkins BH. Phenytoin in the management of severe acute SIADH. Journal of paediatrics and child health. 1995;31(2):155. PubMed PMID: 7794620.
- Perucca E, Richens A. Reversal by phenytoin of carbamazepine-induced water intoxication: a pharmacokinetic interaction. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1980;43(6):540-5. PubMed PMID: 7205298; PubMed Central PMCID: PMC490597.
- Sone H, Okuda Y, Bannai C, Suzuki S, Yamaoka T, Asakura Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and Gerhardt syndrome associated with Shy-Drager syndrome. Internal medicine. 1994;33(12):773-8. PubMed PMID: 7718959.
- Tanay A, Yust I, Peresecenschi G, Abramov AL, Aviram A. Long-term treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with phenytoin. Annals of internal medicine. 1979;90(1):50-2. PubMed PMID: 420461.
- Dcaux G, Przedborski S, Soupart A. Lack of efficacy of phenytoin in the syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion of neurological origin. Postgraduate medical journal. 1989;65(765):456-8. PubMed PMID: 2602236; PubMed Central PMCID: PMC2429415.
- Kamoi K, Toyama M, Takagi M, Koizumi T, Niishiyama K, Takahashi K, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the

syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. *Endocrine journal*. 1999;46(2):269-77. PubMed PMID: 10460011.

11. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(3):671-94, vii. PubMed PMID: 11571936.

12. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney international*. 1976;10(1):25-37. PubMed PMID: 181630.