

Distúrbios da Osmolaridade e Água

1. Princípios Fundamentais da Homeostase Hídrica e Osmolaridade

1.1. Distribuição dos Fluidos Corporais

O corpo de um homem adulto é constituído por aproximadamente 60% de água, um componente fundamental distribuído entre os compartimentos intracelular e extracelular (**Slide 1**). O **compartimento intracelular (LIC)** compreende a maior parte, correspondendo a cerca de 40% do peso corporal. O **compartimento extracelular (LEC)**, por sua vez, representa os 20% restantes e é subdividido em espaço intersticial (aproximadamente 15% do peso corporal) e plasma (aproximadamente 5% do peso corporal), que constitui o **volume circulante efetivo**.

1.2. Determinantes do Volume Intra e Extracelular

A manutenção do volume em cada compartimento depende primariamente de seu principal íon. No **espaço extracelular**, o **sódio (Na^+)** é o cátion predominante e o principal determinante do volume. Consequentemente, uma **depleção de sódio** corporal total leva a uma contração do volume do LEC, clinicamente manifestada por sinais de desidratação, como hipotensão e taquicardia. Inversamente, um **excesso de sódio** corporal total resulta em expansão do LEC, com manifestações como edema e hipertensão (**Slide 6**). No **espaço intracelular**, o **potássio (K^+)** é o íon mais importante para a manutenção do volume celular. O gradiente de concentração entre sódio e potássio através da membrana celular é ativamente mantido pela enzima **Na^+/K^+ -ATPase**, que bombeia sódio para fora da célula e potássio para dentro dela (**Slide 7**).

1.3. Conceitos de Osmolaridade e Tonicidade

A **osmolalidade** é uma medida da concentração total de partículas de soluto em uma solução, expressa em osmóis por quilograma de solvente (**Slide 2**). No plasma, a osmolalidade pode ser calculada pela fórmula: $2 \times [\text{Na}^+] + (\text{Glicose} / 18) + (\text{Ureia} / 6)$ (**Slide 4**). Em condições fisiológicas, sem insuficiência renal ou hiperglicemias, o sódio é o principal determinante da **osmolalidade plasmática**. Uma mudança na osmolalidade de um compartimento induz o movimento de água através de membranas semipermeáveis para restabelecer o equilíbrio osmótico. A **tonicidade**, ou **osmolalidade efetiva**,



refere-se especificamente à capacidade de solutos que não atravessam livremente as membranas celulares (como o sódio e a glicose) de gerar uma força osmótica que promove o movimento de água (**Slide 5**). Substâncias como a ureia são consideradas osmóis ineficazes, pois se equilibram rapidamente entre os compartimentos e não geram um gradiente hídrico significativo.

1.4. Hiato Osmolar

O **hiato osmolar (ou osmótico)** é a diferença entre a osmolalidade medida por um osmômetro e a osmolalidade calculada pela fórmula padrão (**Slide 5**). Um hiato osmolar elevado (tipicamente > 10 mOsm/kg) sugere a presença de solutos osmoticamente ativos não contabilizados na fórmula, como álcoois tóxicos (etanol, metanol). Um exemplo clínico ilustrativo foi o caso de intoxicação em massa por uma cerveja contaminada em Minas Gerais, no qual os pacientes apresentavam acidose metabólica com ânion-gap elevado e um hiato osmolar aumentado devido à presença de uma substância tóxica, demonstrando a utilidade clínica deste cálculo em contextos de intoxicação exógena.

1.5. Distinção entre Distúrbios de Volume e de Osmolalidade

É fundamental distinguir os distúrbios do **volume do LEC**, que são primariamente distúrbios do balanço de **sódio**, dos distúrbios da **osmolalidade plasmática**, que são essencialmente distúrbios do balanço de **água** (**Slide 6**). Uma contração do volume do LEC, diagnosticada pelo exame físico (hipotensão, taquicardia, turgor cutâneo diminuído), indica um déficit de sódio corporal total. Por outro lado, o nível de sódio sérico reflete a **osmolalidade** e a quantidade relativa de água em relação ao sódio. Um paciente pode ter hiponatremia (baixa osmolalidade) com volume do LEC diminuído, normal ou aumentado. Portanto, o diagnóstico de hipo ou hiperosmolalidade é um diagnóstico relativo à concentração de água e não reflete diretamente o volume do LEC.

2. Mecanismos Reguladores do Balanço Hídrico

2.1. O Papel da Sede

A **sede** é o principal mecanismo de defesa contra a hiperosmolalidade e a desidratação. Os estímulos para a sede são mediados por **osmorreceptores** localizados no hipotálamo, especificamente na parede anterior do terceiro ventrículo (**Slide 12, 14**). Um aumento discreto na osmolalidade plasmática (acima de um limiar de aproximadamente 290 mOsm/kg) ativa esses receptores, gerando a sensação de sede e impulsionando a ingestão de água (**Slide 13**). A ingestão de água dilui o plasma, reduz a osmolalidade e, consequentemente, inibe o estímulo da sede. Estímulos não osmóticos, como a hipovolemia (detectada por barorreceptores), a angiotensina II e a secura da mucosa oral, também podem induzir a sede (**Slide 15**).

2.2. O Hormônio Antidiurético (ADH) ou Vasopressina

O **Hormônio Antidiurético (ADH)**, também conhecido como **arginina vasopressina (AVP)**, é o principal regulador da excreção renal de água (**Slide 12**). É sintetizado no hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise. A sua liberação é potenteamente estimulada por pequenos aumentos na osmolalidade plasmática (estímulo osmótico) e, de forma menos sensível, por reduções no volume circulante efetivo (estímulo não osmótico ou hemodinâmico via barorreceptores) (**Slide 13, 16, 19**). Fisiologicamente, a hiponatremia e a hiposmolalidade inibem a secreção de ADH, promovendo a excreção de água livre pelos rins e a correção do distúrbio (**Slide 20**).

2.3. Mecanismo de Ação Celular do ADH

O ADH exerce seus efeitos através de dois tipos principais de receptores. Os **receptores V₁**, localizados nos vasos sanguíneos, mediam a vasoconstrição em resposta a estímulos hemodinâmicos, como a hipovolemia. Os **receptores V₂**, localizados na membrana basolateral das células principais dos túbulos coletores renais, são responsáveis pelo efeito antidiurético (**Slide 19**). A ligação do ADH aos receptores V₂ ativa a via do AMP cíclico, que promove a inserção de canais de água, as **aquaporinas-2**, na membrana apical dessas células. Isso aumenta drasticamente a permeabilidade da membrana à água, permitindo sua reabsorção do filtrado tubular para o interstício medular hipertônico, resultando em uma urina concentrada (**Slide 17**). Na ausência de ADH, os túbulos coletores permanecem impermeáveis à água, resultando na excreção de uma grande quantidade de urina diluída (**Slide 18**).

3. Hiponatremia e Estados Hiposmolares

3.1. Definição e Classificação da Hiponatremia

A **hiponatremia** é definida como uma concentração de sódio sérico inferior a 135 mEq/L e representa um excesso relativo de água em relação ao sódio no compartimento extracelular, resultando em um estado de **hiposmolaridade**. A condição pode ser classificada com base na severidade e na duração (**Slide 21**).

- **Severidade:** Leve (130-135 mEq/L), Moderada (120-129 mEq/L) e Grave (< 120 mEq/L).
- **Duração:** Aguda (instalada em < 48 horas) e Crônica (instalada em ≥ 48 horas). Quando a duração é desconhecida, assume-se que seja crônica.

3.2. Pseudo-hiponatremia e Hiponatremia Hiperosmolar

Nem toda hiponatremia medida laboratorialmente representa uma hiposmolaridade verdadeira. Existem exceções, conhecidas como **pseudo-hiponatremias** (**Slide 24**).

- **Hiponatremia com osmolalidade normal:** Ocorre em estados de hiperlipidemia ou hiperproteinemia severas (ex: mieloma múltiplo). O excesso de lipídios ou proteínas ocupa uma fração



do volume do plasma, diminuindo a porcentagem de água e "diluindo" artificialmente a concentração de sódio medida no volume total da amostra. A concentração de sódio na fase aquosa do plasma, entretanto, está normal (**Slide 25, 26**).

- **Hiponatremia com hiperosmolalidade (ou hiponatremia dilucional):** É causada pela presença de um soluto osmoticamente ativo no LEC, como a **glicose** em casos de hiperglicemias severas, ou a infusão de manitol. Essa substância eleva a osmolalidade do LEC e puxa água do LIC para o LEC, diluindo o sódio sérico (**Slide 25**). Para cada 100 mg/dL de aumento na glicemia acima de 100 mg/dL, o sódio sérico diminui aproximadamente 1.6 a 2.0 mEq/L. A correção deste valor é essencial para a interpretação correta da natremia em pacientes diabéticos descompensados.

3.3. Abordagem Diagnóstica da Hiponatremia Hiposmolar

Uma vez descartadas as pseudo-hiponatremias, a abordagem da **hiponatremia verdadeira (hiposmolar)** baseia-se na avaliação clínica do **estado do volume extracelular** do paciente, que pode estar diminuído (hipovolemia), normal (euvolemia) ou aumentado (hipervolemia) (**Slide 23, 28**). O **sódio urinário** é uma ferramenta útil para diferenciar as causas. Fisiologicamente, em estados de hipovolemia de origem extra-renal, os rins tentam conservar sódio, resultando em um sódio urinário baixo (tipicamente < 20 mEq/L). Se a perda for renal, o sódio urinário estará elevado (tipicamente > 20-40 mEq/L).

3.4. Hiponatremia Hipovolêmica

Nesta condição, há uma perda tanto de água quanto de sódio, porém a perda de sódio é proporcionalmente maior, levando à hipovolemia e hiponatremia (**Slide 9, 27, 30, 33**).

- **Causas com sódio urinário baixo (< 20 mEq/L):** Indicam perdas extra-renais, como diarreia, vômitos, sudorese excessiva ou sequestro de fluidos para o terceiro espaço (ex: pancreatite, queimaduras). Um exemplo clássico é a criança com diarreia que recebe reposição apenas com água, o que agrava a hiponatremia.
- **Causas com sódio urinário alto (> 20 mEq/L):** Indicam perdas renais, sendo o uso de **diuréticos** (especialmente tiazídicos) a causa mais comum. Outras causas incluem nefropatias perdedoras de sal e insuficiência adrenal.

3.5. Hiponatremia Hipervolêmica

Caracteriza-se por um excesso tanto de sódio corporal total quanto de água, mas com um ganho de água proporcionalmente maior que o de sódio, resultando em edema e hiponatremia dilucional (**Slide 8, 31, 33**). Esta condição ocorre em estados edematosos com baixo volume arterial circulante efetivo, que estimula a retenção de sódio e água.

- **Causas com sódio urinário baixo (< 20 mEq/L):** Insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica.

- **Causas com sódio urinário alto (> 20 mEq/L):** Insuficiência renal aguda ou crônica, onde o rim é incapaz de excretar sódio e água adequadamente.

3.6. Hiponatremia Euvolêmica

Ocorre quando há um ganho de água livre sem uma alteração significativa no sódio corporal total, levando a uma hiponatremia dilucional na ausência de edema ou hipovolemia (**Slide 10, 32, 33**). A principal causa é a **Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (SIADH)**. Outras causas incluem hipotireoidismo grave, insuficiência adrenal (que pode se apresentar como hipo ou euvolêmica), polidipsia primária (potomania) e o uso de certas drogas.

3.7. Causas Endócrinas de Hiponatremia

Antes de diagnosticar SIADH, é mandatório excluir duas causas endócrinas de hiponatremia euvolêmica ou hipovolêmica (**Slide 22**).

- **Hipotireoidismo:** Geralmente causa apenas hiponatremia leve a moderada em casos graves, por mecanismos não totalmente esclarecidos.
- **Insuficiência Adrenal (Doença de Addison):** A deficiência de cortisol e aldosterona leva à perda renal de sódio (hipovolemia) e à secreção não osmótica de ADH, contribuindo para a hiponatremia. O quadro clínico pode incluir hipercalemia e hipotensão.

3.8. Síndrome da Secreção Inapropriada de ADH (SIADH)

A **SIADH** é caracterizada pela liberação contínua e não fisiológica de ADH, apesar da hiposmolardade plasmática, levando à reabsorção excessiva de água e hiponatremia dilucional euvolêmica (**Slide 29**). Os critérios diagnósticos incluem: hiponatremia hiposmolar, euvoolemia clínica, osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (geralmente > 100 mOsm/kg), sódio urinário elevado (> 40 mEq/L, refletindo a expansão volêmica transitória) e funções adrenal, tireoidiana e renal normais. As causas são variadas e incluem (**Slide 32, 34, 35**):

- **Neoplasias:** Principalmente câncer de pulmão de pequenas células.
- **Doenças do Sistema Nervoso Central:** Infecções, traumas, tumores, AVC.
- **Doenças Pulmonares:** Pneumonias, tuberculose.
- **Medicamentos:** Carbamazepina, ciclofosfamida, antidepressivos (inibidores seletivos da recuperação de serotonina) e, de forma muito comum em idosos, os **diuréticos tiazídicos**.

3.9. Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da Encefalopatia Hiponatrêmica

As manifestações clínicas da hiponatremia são primariamente neurológicas e resultam do **edema cerebral** (**Slide 11, 36**). A hiposmolardade do LEC faz com que a água se mova para o interior das células

cerebrais, que se tornam relativamente hipertônicas, causando inchaço celular. A severidade dos sintomas depende tanto do grau quanto da velocidade de instalação da hiponatremia. Em casos leves (sódio 125-130 mEq/L), podem ocorrer náuseas, mal-estar e cefaleia. Em casos graves (sódio < 120 mEq/L), os sintomas progridem para letargia, confusão, comportamento bizarro, alucinações, convulsões, coma e até parada cardiorrespiratória (**Slide 37**). A avaliação do sódio sérico é, portanto, crucial em qualquer paciente com estado confusional agudo, especialmente idosos em uso de diuréticos.

3.10. Riscos da Correção Rápida: Desmielinização Osmótica

O cérebro possui mecanismos de adaptação ao edema celular induzido pela hiponatremia crônica. Inicialmente (adaptação rápida), as células expelem eletrólitos (Na^+ , K^+ , Cl^-). Posteriormente (adaptação lenta), perdem osmós orgânicos (como taurina e mioinositol) para reduzir sua osmolalidade interna e restaurar o volume celular (**Slide 36**). Se a hiponatremia crônica for corrigida de forma muito rápida, o LEC se torna hipertônico em relação ao cérebro já adaptado (com baixa concentração de osmós). Isso provoca um movimento abrupto de água para fora das células cerebrais, levando à sua desidratação e a uma grave complicaçāo neurológica chamada **síndrome da desmielinização osmótica** (antigamente conhecida como mielinólise pontina central).

4. Hipernatremia e Estados Hiperosmolares

4.1. Definição e Fisiopatologia Geral

A **hipernatremia** é definida por um sódio plasmático acima de 145 mEq/L e sempre significa **hiperosmolaridade** (**Slide 38, 39**). A condição representa um déficit de água em relação ao sódio corporal total, o que leva à desidratação celular, pois a água se move do LIC para o LEC hipertônico (**Slide 40**). A hipernatremia pode resultar de uma perda de água pura, perda de fluidos hipotônicos (onde a perda de água excede a de sódio) ou, mais raramente, de um ganho excessivo de sal (**Slide 41**).

4.2. Populações de Risco e o Papel da Sede

A hipernatremia raramente ocorre em indivíduos conscientes com acesso livre à água, pois o potente mecanismo da sede é ativado para corrigir o déficit hídrico. Portanto, a condição afeta tipicamente populações que não podem sentir sede ou não podem responder a ela, como **lactentes, idosos com estado mental alterado (ex: demência, sequela de AVC) e pacientes intubados ou institucionalizados** (**Slide 42, 43**).

4.3. Abordagem Diagnóstica e Classificação da Hipernatremia

A abordagem diagnóstica da hipernatremia, assim como na hiponatremia, baseia-se na avaliação do estado volêmico do paciente (**Slide 44, 47**).



- **Hipernatremia Hipovolêmica:** Ocorre por perda de fluidos hipotônicos, com sódio urinário baixo em perdas extra-renais (diarreia, sudorese) e alto em perdas renais (diurese osmótica, diurese pós-obstrutiva).
- **Hipernatremia Euvolêmica:** Resulta da perda de água pura. As perdas podem ser insensíveis (pele, respiração) ou renais, sendo o **diabetes insipidus** a causa principal.
- **Hipernatremia Hipervolêmica:** É a forma mais rara, causada por um ganho de sódio, como na administração de soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio, ou em estados de excesso de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing).

4.4. Hipernatremia Euvolêmica: Diabetes Insipidus

O **Diabetes Insipidus (DI)** é uma condição caracterizada pela excreção de grandes volumes de urina diluída (poliúria) devido a um problema na ação do ADH, resultando em hipernatremia se a ingestão de água for inadequada. Existem duas formas principais:

1. **DI Central:** Causado por uma deficiência na produção ou secreção de ADH pelo hipotálamo/hipófise. Pode ser idiopático ou secundário a traumas, cirurgias (especialmente pós-operatório de neurocirurgia), tumores (craniofaringioma) ou doenças infiltrativas.
2. **DI Nefrogênico:** Ocorre por uma resistência dos rins à ação do ADH. Pode ser congênito ou adquirido, sendo o uso de **Lítio** uma causa clássica.

O diagnóstico diferencial é feito pelo **teste de restrição hídrica** seguido da administração de **DDAVP** (um análogo sintético do ADH). No DI central, a administração de DDAVP corrige a poliúria. No DI nefrogênico, não há resposta ao DDAVP.

4.5. Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da Encefalopatia Hipernatrêmica

Os sintomas da hipernatremia são predominantemente neurológicos e decorrem da **desidratação e encolhimento das células cerebrais (Slide 45, 46)**. As manifestações incluem sede intensa, fraqueza, irritabilidade, letargia, confusão mental, espasmos musculares e, em casos graves (>150 mEq/L), convulsões e coma. O encolhimento dos neurônios pode levar à ruptura de vasos sanguíneos cerebrais, causando hemorragias.

4.6. Riscos da Correção Rápida: Edema Cerebral

De forma análoga à hiponatremia, o cérebro se adapta à hipernatremia crônica acumulando eletrólitos e osmóis idiogênicos para aumentar sua osmolalidade interna e restaurar o volume celular (**Slide 48**). Se a hipernatremia for corrigida muito rapidamente com a administração de fluidos hipotônicos (água livre), o plasma se tornará hipotônico em relação ao cérebro já adaptado. Isso causará um movimento rápido de água para dentro das células cerebrais, resultando em **edema cerebral**, uma complicação potencialmente fatal. Portanto, a correção da hipernatremia crônica deve ser feita de forma lenta e controlada.