

# 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 ( $\text{Na}^+$ )** 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 ( $\text{K}^+$ )** 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  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase**, que bombeia sódio para fora da célula e potássio para dentro dela (**Slide 7**).

### 1.3. Conceitos de Osmolalidade 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 hiperglicemia, 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 Osmolal

O **hiato osmolal (ou osmótico)** é a diferença entre a osmolalidade medida por um osmômetro e a osmolalidade calculada pela fórmula padrão (**Slide 5**). Um hiato osmolal 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 osmolal 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 potentemente 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 hiperglicemia severa, 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 hiposmolaridade plasmática, levando à reabsorção excessiva de água e hiponatremia dilucional euvolêmica (**Slide 29**). Os critérios diagnósticos incluem: hiponatremia hiposmolar, euvolemia 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 recaptação 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 hiposmolaridade 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 expõem eletrólitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ). Posteriormente (adaptação lenta), perdem osmóis 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 osmóis). Isso provoca um movimento abrupto de água para fora das células cerebrais, levando à sua desidratação e a uma grave complicação 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.