

AULAS

001 – TERAPIAS FUTURAS: O QUE ESTÁ POR VIR?

Ramos AV

A obesidade é considerada uma doença crônica com alta prevalência tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. A última projeção da organização mundial de saúde indicava que em 2005, 1 em cada 3 pessoas no mundo estava com sobrepeso e 1 em cada 10 estava obesa¹ e que em 2015 haverá aproximadamente 2.3 bilhões de pessoas com sobrepeso e 700 milhões com obesidade. Outra questão alarmante é o crescimento da obesidade infantil que aumentou de 4.2% em 1990 para 6.7% em 2010 e com uma projeção de alcançar 9.1% em 2020.² O sobrepeso e a obesidade são os maiores fatores de risco para uma série de patologias que afetam a saúde como diabetes, doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, AVE, IAM), hipertensão arterial, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono e câncer.³ Vários estudos têm demonstrado que perdas de 5-10% do peso corporal promovem a melhora das patologias acima.⁴ Até 2010, o Food and Drugs Administration (FDA) e o instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE, UK) vinham se baseado na eficácia média (perda de 5% do peso corporal) e na eficácia categórica (ao menos 35% dos pacientes recebendo a medicação deveriam manter a perda de 5% comparado ao grupo placebo) para liberar novas medicações para o tratamento da obesidade. Entretanto, após os resultados do estudo SCOUT (Sibutramine on cardiovascular OUTcomes) terem evidenciado um aumento de 16% no risco relativo de eventos cardiovasculares (isto é infarto não fatal e acidente vascular-encefálico) com o uso prolongado da sibutramina, estas agência passaram a requerer estudos de segurança cardiovascular a longo prazo o que tem atrasado o surgimento de novas opções terapêuticas. Apesar das limitações das atuais das opções terapêuticas e de seu declínio em alguns países, as drogas anti-obesidade representaram um mercado de meio bilhão de dólares em 2000 e com previsão do triplo para 2010.^{5,6} Por isso, o desenvolvimento de medicações efetivas e seguras contra a obesidade têm se tornado uma área de interesse clínico intenso e uma prioridade nas pesquisas. As novas medicações anti-obesidade sob desenvolvimento clínico incluem agentes afetando mecanismos periféricos e centrais no controle do apetite. No primeiro grupo, nós podemos incluir os inibidores da lipase gastrointestinal (cetilistat), os análogos da amilina e da leptina, agentes termogênicos (agonistas seletivos dos receptores $\beta 3$) e os agonistas do glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (Exendim-1 e Liraglutide). No segundo grupo, nós podemos considerar os agentes que modulam a atividade central de neuropeptídeos que influenciam o consumo de alimentos e podemos incluir medicações antiepiléticas (topiramato, Zonisamide), os inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina (bupropiona, tesofenadina) que foram estudadas em monoterapia ou em terapia combinada (bupropiona-naltrexona, fentermina-topiramato), o fator neutrofílico ciliar (axokine), os fragmentos do GH humano, os agonistas seletivos do receptor de melanocortina (MC4R), os agonistas serotoninérgicos seletivos do receptor 5HT_{2C} (Loserarina), os componentes das vias sinalizadoras do neuropeptídeo Y (NPY). Nós abordaremos na aula o estágio atual das pesquisas das principais medicações acima.

Referência:

¹Haslam DM, James WP. Obesity. Lancet 2005;366:1197-1209.

²De Onis M, Blosner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. Am J Clin Nutr 2010;92:1257-1264

³Bai B, Wang Y. The use of lorcaserin in the management of obesity: a critical appraisal. Drugs Design, Development and Therapy 2011;5:1-7.

⁴Bello NT, Liang NC. The use of serotonergic drugs to treat obesity-is there any hope? Drugs Design, Development and Therapy 2011;5:95-109.

⁵Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological Treatment of Obesity in Children and Adolescents: Present and future. Journal of Obesity 2011

⁶Inchiosa Jr MA. Experience (mostly negative) with the use of sympathomimetic agents for weight loss. Journal of Obesity 2011

002 – ADOÇANTES ARTIFICIAIS

Costa MB

Introdução: Os adoçantes dietéticos artificiais são considerados substitutos do açúcar de mesa, sendo alternativa para conferir sabor doce aliado à redução do número de calorias ingeridas. Tais substâncias foram desenvolvidas para atender indivíduos que necessitem aderir a dietas com restrição de carboidratos e, no contexto da dietoterapia, seu uso é facultativo, na grande maioria dos casos. O consumo de produtos de baixa caloria vem crescendo em todos os países, inclusive naqueles considerados em desenvolvimento seja por questões de saúde seja pelo interesse da indústria em tornar os alimentos mais palatáveis. Acredita-se que nove entre dez pessoas nos estados unidos consumam adoçantes de baixa caloria. Embora seja dispensável na alimentação, o uso de adoçantes não nutritivos pode auxiliar no controle do peso corporal, na prevenção de cáries dentárias e no controle dos níveis glicêmicos no diabetes mellitus, muito embora, segundo diversos estudos, os diabéticos não sejam os principais consumidores de adoçantes e produtos dietéticos. **Aspectos gerais:** No mercado brasileiro, dentro do grupo dos edulcorantes dietéticos, merecem destaque a sacarina, o ciclamato, o aspartame, o acessulfame-k, a sucralose e o esteviosídeo, além da frutose. O uso de adoçantes, no país obedece à legislação que, em 1998, regulamentou a produção e a comercialização dos chamados alimentos para fins especiais. Habitualmente, o poder edulcorante de cada produto é comparado à sacarose sendo os edulcorantes artificiais bastante eficazes, tendo em vista sua capacidade de conferir gosto doce intenso, em pequenas concentrações. Muitos produtos disponíveis comercialmente contêm dois ou mais edulcorantes em suas fórmulas, com o objetivo de ampliar as vantagens, melhorando a capacidade de adoçar e neutralizar as desvantagens, sobretudo o sabor residual. Os adoçantes podem ser agrupados em nutritivos e não nutritivos, em função do teor calórico de cada um. Os adoçantes nutritivos habitualmente fornecem 4 kcal/g, como é o caso da frutose ou 2 kcal/g, no caso dos polióis, que não são totalmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, como por exemplo, o manitol, o xilitol e o sorbitol. Os edulcorantes não nutritivos não fornecem calorias (ou a quantidade destas é insignificante) e são capazes de adoçar através da ingestão de um volume bastante reduzido do produto. Cada adoçante possui a sua própria taxa de ingestão diária aceitável (ida) que corresponde ao consumo diário considerado seguro e sem risco para a saúde, para cada pessoa, ao longo da vida. A margem de segurança de uso é bastante ampla tendo em vista que o cálculo da ingestão diária aceitável se baseia em estudos animais e corresponde a uma dose 100 vezes menor que a dose máxima que se mostrou isenta de efeitos detectáveis nos estudos experimentais. Ao lado dos edulcorantes ou adoçantes em geral devem ser lembrados os chamados veículos ou agentes de corpo que são adicionados aos alimentos e a outros produtos, visando garantir alguns aspectos como durabilidade, aparência e textura e que também podem ser incluídos no grupo dos adoçantes artificiais. Os agentes de corpo são substâncias derivadas do álcool ou do amido sendo empregados em pequenas quantidades, em associação com os edulcorantes. Os derivados do álcool ou polióis mais usados são o manitol, o sorbitol e o xilitol. Tais substâncias, sobretudo o manitol e o sorbitol, quando ingeridas em grandes quantidades apresentam efeito laxativo. Em relação aos derivados do amido, as substâncias mais utilizadas como veículo são a lactose, a frutose, a maltodextrina e a dextrina. O consumo dos agentes de corpo não se relaciona a riscos para a saúde humana, contudo, não existem estudos específicos sobre seu uso durante a gestação.

Principais Edulcorantes – Sacarina: Foi o primeiro adoçante artificial lançado no mercado e foi descoberta, acidentalmente, em 1879. Trata-se de um derivado da naftalina, 200 a 700 vezes mais doce do que a sacarose. A absorção pelo trato gastrointestinal é muito pequena e a excreção se dá, rapidamente, sem sofrer metabolização por via renal. Sua IDA é 5 mg/kg/dia. Quando utilizada em dose altas apresenta sabor amargo razão pela qual é, habitualmente é comercializada em associação ao ciclamato. Há relatos de náuseas, vômitos, reações alérgicas e fotossensibilização, após uso da sacarina. Além disso, existe questionamento sobre seu uso, devido ao potencial risco de câncer de bexiga, descrito em alguns estudos experimentais, porém não confirmada em humanos. Em virtude da escassez de estudos sobre o possível risco da sacarina para fetos humanos, não se recomenda o seu uso durante a gestação. Como é excretada pelo leite, recomenda-se evitar seu uso também em lactantes.

Ciclamato: É constituído pelo ácido ciclohexilsulfanico adicionado a sais de sódio, potássio e cálcio, sendo cerca de 30 vezes mais doce que a sacarose. É resistente à elevação da temperatura e não possui sabor residual. A substância foi retirada do mercado norteamericano com base em estudos que sugeriam potencial carcinogênico em ratos. No Brasil o produto continua sendo comercializado e diversos estudos apontam que a combinação de sacarina e ciclamato representa o principal edulcorante consumido no país. Após absorção, o ciclamato é convertido em ciclohexilamina, um metabólito que se mostrou tóxico, em alguns estudos. Sua IDA é de 11 mg/kg/dia. A droga atravessa a barreira placentária não sendo indicado seu uso durante a gravidez e a lactação.

Aspartame: Trata-se de um éster de dois aminoácidos, o ácido aspártico e a fenilalanina. É cerca de 200 vezes mais doce que a sacarose. Possui sabor muito semelhante ao do açúcar e valor calórico de 4 kcal/g. A ligação peptídica entre os aminoácidos é relativamente fraca e, dessa forma, o produto se decompõe em temperaturas superiores a 130°C. Sua IDA é de 50 mg/kg/dia. Após a ingestão, é convertido no trato intestinal em aspartato, fenilalanina e metanol. Este último metabólito que, por sua vez, gera formaldeído e ácido fórmico gerou grande polêmica sobre os possíveis riscos para a saúde humana.

Acredita-se, todavia, que a quantidade de metanol liberada pelo aspartame é muito pequena e, nas doses equivalentes à IDA, a ingestão é 200 vezes inferior à dose tóxica. Indivíduos portadores de fenilcetonúria são incapazes de converter a fenilalanina em tirosina, levando ao acúmulo de fenilalanina, potencialmente tóxica para o tecido cerebral. Por esse motivo, esse grupo de pessoas, deve evitar o uso do aspartame devendo constar essa recomendação dos rótulos dos produtos contendo esta substância. Pode induzir crises de enxaqueca e, em relação ao uso durante a gestação e a lactação, não existem evidências de toxicidade fetal decorrente da ingestão materna de aspartame.

Acessulfame-K: Trata-se de um sal de potássio sintético, derivado do ácido acético, isento de calorias. Seu poder de adoçar é cerca de 200 vezes maior que o açúcar sendo resistente a altas temperaturas. Não sofre metabolização, sendo excretado inalterado pela urina. Sua IDA é de 15 mg/kg/dia. Não existem estudos sobre seu uso na gestação e na lactação, em seres humanos.

Sucralose: A sucralose é obtida a partir da molécula da sacarose pela substituição de grupos hidroxila por cloro, nos carbonos 1, 4 e 6. Seu poder adoçante é 600 vezes maior do que a sacarose, sendo isenta de calorias. Sua IDA é de 5 mg/kg/dia. A maior parte do produto ingerido não é metabolizada. A absorção se dá em pequena quantidade sendo a excreção realizada em sua maior parte pelas fezes, mas também através da urina. Possui grande estabilidade térmica tanto em temperaturas baixas quanto elevadas. Não interfere no metabolismo dos carboidratos tampouco na secreção de insulina.

Pode induzir crises de enxaqueca. Além disso, a sucralose atravessa a barreira placentária. Acredita-se que não esteja relacionada a riscos carcinogênicos, reprodutivos ou neurológicos, todavia não existem estudos sobre seu uso durante a lactação.

Esteviosídeo: Trata-se de composto adocicado derivado de uma planta originária da América do Sul, a *Stevia rebaudiana* Bertoni, representando uma família dos glicosídeos naturais, com destaque para o rebaudiosídeo A. Não possui calorias e seu poder adoçante é cerca de 300 vezes maior que aquele da sacarose. A substância tem sabor amargo e não sofre metabolização. Sua estabilidade é boa tanto em altas quanto baixas temperaturas. Sua IDA é de 5,5 mg/kg/dia. Não existem estudos quanto ao seu uso durante a gestação ou a lactação, em humanos.

Frutose: Trata-se de um edulcorante natural e cerca de 80 a 90% da quantidade ingerida são absorvidos pelo intestino, porém de forma mais lenta que a glicose e a sacarose, não necessitando da insulina para ser metabolizada. Por ser um monossacarídeo, quando metabolizada produz 4 cal/g e seu poder adoçante é 170 vezes maior que a sacarose. Não resiste a temperaturas elevadas. Não produz efeitos tóxicos, todavia seu consumo excessivo está relacionado à dislipidemia pelo aumento da síntese de triglicérides. Recentemente, numerosos estudos têm mostrado a relação entre o elevado consumo de frutose e o desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes mellitus. Seu uso em diabéticos não é recomendado pela *American Diabetes Association*.

Conclusão: O uso adequado dos edulcorantes pode contribuir para a adesão ao tratamento dietético necessário na abordagem de diferentes doenças. Tendo em vista as inúmeras controvérsias, deve-se recomendar um rodízio entre os diferentes tipos de edulcorantes para os pacientes que necessitem fazer uso dos mesmos. Durante a gestação, seu uso deve ser reservado para pacientes com indicação para controle do peso e para os casos de diabetes *mellitus*, dando-se preferência ao aspartame, à sucralose, ao acessulfame-K e ao esteviosídeo.

003 – LIBIDO NA MULHER: UMA QUESTÃO DE ARTE?

Clapauch R

Libido ou desejo representam a fase inicial da função sexual. Englobam fatores biológicos como níveis de esteróides sexuais, e psicossociais como intimidade emocional, relacionamento satisfatório e estímulo adequado. Por questões hormonais e culturais, na mulher os fatores não biológicos assumem uma importância maior quando comparada ao homem. Relata-se prevalência de até 30% de baixo desejo sexual em mulheres americanas, porém em apenas 1/3 destas a baixa libido representa um desconforto que deva ser tratado. Esta condição é denominada desordem do desejo hipotivo (HSDD). A HSDD afeta 8% das mulheres americanas e pode ocorrer em todas as idades, mas é mais incidente no início da menopausa, especialmente se esta é cirúrgica. Além da idade, a prevalência varia com o nível de educação, índice de massa corporal, tabagismo, etnia e depressão prévia ou atual. Faz parte do papel do médico compreender como a libido se situa nos valores de qualidade de vida de cada mulher e cada casal, pesquisar causas orgânicas e psicossociais em caso de desajuste e oferecer tratamento quando necessário.

004 – LOCALIZAÇÃO DO HIPERPARATIREOIDISMO: É MESMO DISPENSÁVEL?

Soares MMS

O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário baseia-se na comprovação de secreção persistente de PTH em presença de hipercalcemia. A necessidade de localização do tumor por métodos de imagem no pré-operatório, antes do primeiro procedimento cirúrgico, é controversa, já que aproximadamente 95% dos pacientes submetidos à cirurgia ficam normocalcêmicos no pós-operatório, enquanto os melhores estudos não ultrapassam 80% de acurácia. Além disso, os estudos têm pouca utilidade na predição de doença uni ou multiglandular, não sendo suficientemente confiáveis para permitir a exploração unilateral durante a cirurgia. Pela facilidade de realização e baixo custo, o ultra-som é o método mais utilizado embora dependa da experiência do profissional que executa o exame para uma melhor acurácia. O exame com maior sensibilidade e especificidade e, portanto, o de escolha caso se opte pelo estudo de imagem, é a cintilografia com Sestamibi/Tecnécio. Entretanto, o achado negativo nos exames de imagem acima mencionados não deve ser motivo de ansiedade nem impedir a indicação cirúrgica quando o diagnóstico laboratorial estiver confirmado. Dados na literatura afirmam que, nos casos já submetidos ao tratamento cirúrgico prévio, sem sucesso, a cintilografia com Sestamibi pode ter uma sensibilidade bastante elevada (quase 100%). Nos casos de persistência (diagnóstico antes de 6 meses da cirurgia) ou recorrência (após 6 meses), os estudos que visam a localização da doença diminuem o tempo cirúrgico, evitando dissecação desnecessária, diminuindo a morbidade cirúrgica e melhorando a taxa de sucesso terapêutico. Em nosso meio esses dados ainda não foram publicados e precisamos avaliar individualmente cada caso para decidirmos qual ou quais exames poderiam nos auxiliar a localizar a doença de forma custo-eficaz.

005 – LUTANDO (ESTRATÉGIAS) CONTRA O REGANHO DE PESO PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Diniz MFHS

A cirurgia bariátrica é atualmente considerada como modalidade terapêutica mais eficaz para perda de peso e controle de morbidades associadas às formas graves de obesidade. Entretanto, a re aquisição de peso ao longo do seguimento pós-operatório prolongado ocorre em proporção significativa de pacientes. Estão implicados na re aquisição do peso: problemas relacionados à técnica operatória; maus hábitos alimentares; grande ingestão de líquidos calóricos, incluindo álcool; baixa ingestão proteica; compulsão alimentar; sedentarismo e distúrbios psíquicos. Para prevenir/tratar o ganho de peso depois das cirurgias bariátricas é fundamental a manutenção do acompanhamento multidisciplinar, com orientações nutricionais e abordagem dos distúrbios psíquicos porventura presentes, além do combate ao sedentarismo. As reintervenções cirúrgicas são necessárias em casos específicos, mas reduzir a área de absorção de nutrientes raramente resulta em melhora do problema. Basicamente, desde a fase de preparo pré-operatório dos candidatos à cirurgia, deve-se desmitificar a ideia de “ser emagrecido” pela cirurgia, isto é, o paciente precisa entender que tem papel ativo na obtenção de bons resultados por longo prazo. O esforço contínuo é necessário para apreensão de novos- e melhores- hábitos de vida.

006 – O TRATAMENTO DA HIPERPLASIA ADRENAL NA TRANSIÇÃO PARA O ADULTO

Mantovani RM

O termo hiperplasia adrenal congênita (HAC) refere-se a um grupo de doenças de caráter autossômico recessivo caracterizado pela deficiência de uma das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, a partir do colesterol, no córtex adrenal. Mais de 90% dos casos, deve-se à deficiência em graus variados da enzima 21-hidroxilase, por mutações no gene CYP21A2. O tratamento da forma mais grave da HAC (clássica perdedora de sal) é direcionado à reposição do cortisol e da aldosterona, também ao controle dos sintomas de hiperandrogenismo, usando-se a menor dose possível de glicocorticóides. Hidrocortisona é o medicamento de escolha para as crianças e adolescentes, porém, não há consenso sobre o tratamento de escolha em adultos. Outras drogas, como prednisona e dexametasona são as opções mais bem estabelecidas. Na fase de transição para a vida adulta, alguns fatores, como a puberdade, influenciam a supressão adrenocortical, mesmo com o tratamento adequado. Assim, deve-se individualizar cuidadosamente o tratamento dos pacientes com HAC, de forma a se promover adequada reposição glicocorticóide, evitando-se o hipercortisolismo e, ao mesmo tempo, sinais de hiperandrogenismo e resistência à insulina, com preservação da saúde reprodutiva, sexual e óssea.

007 – RADIOTERAPIA CONVENCIONAL X ESTEREOTÁXICA – VANTAGENS E DESVANTAGENS

Dellaretti M

A radioterapia é usada em pacientes com tumor residual ou adenomas recorrentes submetidos a cirurgia, com o objetivo de evitar o crescimento tumoral e nos adenomas funcionantes a normalização dos níveis hormonais. O controle tumoral é obtido em cerca de 97% dos casos em 10 anos e 92% em 20 anos. A remissão endocrinológica pode chegar a 80% dos pacientes. No entanto, a radioterapia convencional esta associada a alto potencial de complicações tardias, como hipopituitarismo e aumento da mortalidade por acidente vascular cerebral. As técnicas modernas de radioterapia foram desenvolvidas para diminuir o tecido normal irradiado, com intuito de aumentar eficácia e diminuir complicações a longo prazo. Radioterapia estereotáxica pode ser administrada em dose única (radiocirurgia) ou como radioterapia fracionada (radioterapia estereotáxica). Comparando os resultados da radioterapia convencional ao da radiocirurgia e radioterapia estereotáxica, as três técnicas apresentam taxas semelhantes de controle tumoral. Apesar da radiocirurgia apresentar remissão hormonal no prazo mais curto comparado as outras técnicas. A radioterapia convencional apresenta índices superiores de remissão, porém as custas de altos índices de complicações a longo prazo.

008 – QUAL MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR REALMENTE VALE A PENA?

Fagundes TA

As doenças cardiovasculares se destacam como importante causa de morte no mundo, o que motiva a busca constante por marcadores bioquímicos associados aos desfechos cardiovasculares mais comuns. Como utiliza-los na prática clínica? É cada vez maior o número de marcadores disponíveis. Todavia, seu uso esbarra no significado clínico, custo e padronização de técnicas laboratoriais de boa acurácia que possam ser implementadas na rotina. Ainda é frequente a existência de erros primários em exames básicos no acompanhamento dessas patologias, como a hemoglobina glicada e a dosagem de lipídeos. Na avaliação dos novos marcadores deve-se considerar alguns pontos como: presença de valor preditivo independente dos fatores de risco tradicionais; alta prevalência na população que justifique sua medida rotineira e comprovada redução do risco cardiovascular após estratégias visando modificar seus níveis sanguíneos. A implementação desses novos marcadores, depende ainda de valores de referência populacionais bem estabelecidos e de boa estabilidade biológica. Os principais marcadores que vem ganhando destaque são: a lipoproteína A, as apolipoproteínas, as pequenas partículas de LDL e as subfrações de HDL. Apesar do seu envolvimento na aterogênese, seu alto custo, a falta de disponibilidade e a ausência de informação adicional clinicamente relevante na maioria dos indivíduos, limitam sua utilização na prática clínica. A PCR ultrasensível detem um maior valor preditivo isolado quando associado aos fatores de risco tradicionais, podendo auxiliar nas decisões de intervenções em indivíduos de risco intermediário. Sendo assim, os novos marcadores de risco cardiovascular têm importância como adjuvantes na avaliação clínica para ajustar o risco absoluto obtido com os marcadores tradicionais. Com a evolução dos estudos e do conhecimento da história natural da doença cardiovascular, esses novos marcadores demonstrarão seu real valor na abordagem desta patologia.

009 – SIADH X SÍNDROME PERDEDORA DE SAL – ONDE ESTÁ O PULO DO GATO?

Cosso MA

A diferenciação da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) e a síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) representa um desafio diagnóstico e inclui a questão fundamental da existência e prevalência da SCPS. A sobreposição de várias apresentações clínicas e anormalidades laboratoriais que caracterizam ambas as síndromes e a escassez de anormalidades de parâmetros específicos que distinguem uma síndrome da outra gera dificuldades no diagnóstico diferencial. A SIHAD é um estado com expansão do volume devido a secreção inapropriada de HAD, sem respeito ao estímulo osmótico. A expansão do volume plasmático gera aumento do ritmo de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, com redução da reabsorção proximal de sódio e natriurese. O ácido úrico e a urea tendem a diminuir devido a diminuição da reabsorção proximal. A SCPS é um estado que apresenta depleção de volume. O mecanismo pelo qual a doença cerebral gera perda renal de sal não é completamente conhecido. Os mecanismos propostos para patogênese da perda de sal são a diminuição do tônus simpático renal, responsável pelo manuseio da água e sal no segmento proximal, e principal estímulo da produção de renina e aldosterona. Além da redução do tônus simpático renal, a liberação de um ou mais fatores natriuréticos pode ter um papel na perda renal de sal da síndrome, não só pelas suas ações na inibição do transporte de sódio nos ductos coletores da medula renal, como também pela inibição da liberação de renina no aparato justaglomerular e inibição direta da liberação da aldosterona nas adrenais. Os peptídeos natriuréticos tem também o potencial de diminuir o tônus do sistema nervoso autônomo diretamente no tronco cerebral. A contração de volume decorrente do exposto acima desencadeia a produção de HAD (apropriada), por vias neurais do reflexo barorreceptor, sem respeitar o estímulo osmótico. Um diagnóstico válido para perda de sal, requer evidência de perda inapropriada de sal renal e redução do volume arterial efetivo. A literatura baseia-se em vários critérios para definir a depleção de volume: determinações diretas do volume plasmático e sanguíneo, balanço de sódio negativo, impressões clínicas, níveis de HAD, peptídeos natriuréticos e respostas à terapia. Infelizmente o exame físico do paciente é insatisfatório para diferenciar uma hiponatremia por um estado de depleção de volume de uma condição hiponatremia dilucional na maioria dos pacientes. O diagnóstico de perda de sal é frequentemente baseado no balanço negativo de sódio. Entretanto, pacientes com SIHAD também desenvolvem balanço negativo de sódio. A perda de sódio devido à retenção de água ou à vasoconstrição catecolamina induzida e hipertensão é uma resposta fisiológica e não uma perda de sal verdadeira. Os níveis de HAD e peptídeos natriuréticos oferecem pouca ajuda. Ambas as situações (SIHAD e SCPS) estão associadas ao estímulo não osmótico para liberação de vasopressina. Na SIHAD, os peptídeos natriuréticos aumentam em resposta à expansão de volume da circulação arterial, uma resposta indistinguível da secreção provocada pela injúria cerebral. Os marcadores tradicionais de depleção de volume não são úteis. Os níveis de renina e aldosterona estão tipicamente suprimidos devido à redução do tônus simpático e/ou bloqueio na sua produção pelos peptídeos natriuréticos. Os níveis de ácido úrico são baixos em ambas as síndromes. Na SIHAD um baixo nível de ácido úrico sérico é atribuído à expansão de volume e na SCPS o mesmo achado é atribuído ao comprometimento da reabsorção de sódio no túbulo proximal. Para esclarecer esta desafiadora controvérsia clínica, procedimentos invasivos tais como a determinação do volume sanguíneo por metodologia de diluição isotópica, medida da pressão de cunha de capilar pulmonar e a pressão venosa central poderiam melhorar a acurácia, mas geralmente estão indisponíveis. A medida da pressão venosa central (PVC) tem sido o padrão ouro na literatura neurocirúrgica; uma PVC < 5 cm H₂O seria inconsistente com o diagnóstico de SIADH e diagnóstica de perda de sal. No entanto, a PVC é raramente medida na SIHAD sem doença neurológica, e nem sempre a PVC se correlaciona bem com a pressão de enchimento cardíaco. Diante das dificuldades no diagnóstico diferencial, qualquer grau de hiponatremia nos pacientes com lesão expansiva intracraniana, hemorragia cerebral, acidente vascular encefálico recente ou cirurgia encefálica, deve ser abordado com solução salina hipertônica, independente do fator desencadeante pois o risco de deterioração neurológica em tais pacientes é muito grande. O diagnóstico incorreto poderia gerar medidas terapêuticas inadequadas, com agravamento da situação clínica. A restrição hídrica poderia contribuir para o vasoespasma cerebral e risco aumentado de infarto cerebral e o uso de solução isotônica poderia piorar a hiponatremia na SIHAD.

Referência:

¹Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, and Maesaka JK More on Renal Salt Wasting Without Cerebral Disease: Response to Saline Infusion. Clin J Am Soc Nephrol 4: 309–315, 2009

²Sterns RH and Silver SM Cerebral Salt Wasting *Versus* SIADH: What Difference? J Am Soc Nephrol 19: 194–196, 2008

³Momi J, Tang CM, Abcar AC, Kujubu MA, Sim JJ Hyponatremia – What Is Cerebral Salt Wasting? The Permanente Journal 14:62-65, 2010

⁴Palmer BF Hyponatremia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting Nephrol Dial Transplant 15:262-268, 2010

⁵Decaux G and Musch W Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Clin J Am Soc Nephrol 3: 1175–1184, 2008

⁶Esposito P, Piotti G, Bianzina G, Malul Y, Canton AD The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options Nephron Clin Pract 2011;119:c62–c73

⁷Ellison DH, Berl T The syndrome of Inappropriate Antidiuresis N Engl J Med 356:2064-72, 2007

⁸Coenraad MJ, Bolk JH, Frolich M, Meinders AE Plasma arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide concentration in patients with hyponatremia at diagnosis and followin treatment European Journal of Internal Medicine 18:221-229, 2007