

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético

Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Marcelo Damaso Maruichi¹, Cristina Yu Wei Pai¹, Gustavo Amadei¹, Ricardo Nasser Lopes¹,
Carla Andrea Tieppo²

Resumo

A constância da osmolalidade plasmática e do equilíbrio hidroeletrólítico é de fundamental importância para a homeostasia dos fluidos corporais e para a manutenção da vida. A hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum da prática clínica e pode causar significativa morbi-mortalidade. Nesse contexto, a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) é caracterizada pela secreção contínua ou pelo aumento da atividade do hormônio arginina-vasopressina (A-VP) e responde por 14 a 40% do total de casos de hiponatremia. Está relacionada a uma extensa gama de doenças, terapias medicamentosas e procedimentos cirúrgicos, sendo muitas vezes sub-diagnosticada.

Descritores: Concentração osmolar, Arginina vasopressina, Hiponatremia, Síndrome de secreção inadequada de HAD

Abstract

The constancy of plasma osmolality and electrolyte balance is fundamental for the homeostasis of body fluids and maintenance of life. Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in clinical practice and can cause significant morbi-mortality. In this context, the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is characterized by a continuous secretion or an increasing activity of the hormone arginine vasopressin (A-VP) and

accounts for 14 to 40% of all cases of hyponatremia. SIADH is related to a wide range of diseases, drug therapies and surgical procedures and is often under-diagnosed.

Keywords: Osmolar concentration, Arginine vasopressin, Hyponatremia, Inappropriate ADH Syndrome

Introdução

A manutenção da constância da osmolalidade plasmática e do equilíbrio hidroeletrólítico é de fundamental importância para a homeostasia dos fluidos corporais e, desse modo, para a manutenção da vida. A partir daí, todas as mais variadas desordens nesse balanço possuem um papel crucial no metabolismo. A hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum da prática clínica. A hiponatremia aguda grave está relacionada a importante morbi-mortalidade, principalmente na presença de comorbidades, e a rápida correção da hiponatremia crônica pode causar graves seqüelas neurológicas e levar a morte⁽¹⁾.

A osmolalidade plasmática é regulada pela sensação de sede e pela secreção do hormônio anti-diurético (ADH), também denominado arginina-vasopressina (A-VP). A osmolalidade total nem sempre é equivalente à osmolalidade efetiva (tonicidade do plasma). Esta é determinada pela presença dos solutos "efetivos", como o sódio, que são impermeáveis à membrana plasmática, permanecendo compartimentalizados no fluido extracelular. A hiponatremia, portanto, geralmente é hipotônica, exceto se houver outros solutos efetivos presentes no plasma. A hiponatremia hipotônica é subclassificada em hipovolêmica, euvolêmica e hipervolêmica, de acordo com o volume extracelular e a excreção urinária de sódio⁽²⁾. Uma causa de hiponatremia euvolêmica é a Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Anti-Diurético (SIADH),

1. Acadêmico do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Fisiológicas

Trabalho foi realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Ciências Fisiológicas

Endereço para correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Fisiológicas. Rua Dr. Cesário Motta Jr., 112 - Vila Buarque – 01221-020- São Paulo – SP – Brasil. Telefone: (11) 3331-2008. Marcelo: damaso44@yahoo.com.br

*APUD Naves LA, Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47:467-81⁽³⁾.

descrita em 1957 por Schwartz et al⁽³⁾. A SIADH é definida como uma secreção contínua do hormônio A-VP, mesmo em condições de baixa osmolaridade sérica e expansão do volume extracelular^(3,4) ou, ainda, pelo aumento de sua atividade⁽⁵⁾.

Nosso trabalho visa descrever as características mais recentes e relevantes dessa síndrome, que é uma das mais prevalentes causas de hiponatremia, respondendo por 14 a 40% do total de casos. Essa síndrome está relacionada a uma extensa gama de doenças, terapias medicamentosas e procedimentos cirúrgicos. Muitas vezes é sub-diagnosticada, levando a um maior comprometimento do estado geral do paciente e, em estágios mais avançados, ao óbito⁽³⁾.

Fisiologia

O hormônio A-VP atua na regulação do equilíbrio hídrico corporal, além de ser um potente vasoconstritor^(6,7). Sua síntese ocorre nos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo anterior, sendo posteriormente armazenada em grânulos na neuro-hipófise^(3,6-9). A secreção do hormônio é estimulada principalmente pelo aumento da osmolaridade plasmática⁽⁷⁾, por mecanismos envolvendo osmorreceptores hipotalâmicos e por barorreceptores atriais, carotídeos e aórticos^(3,6,10).

Alguns fatores inibem sua secreção, tais como: etanol, frio, uso de agonistas alfa-adrenérgicos, peptídeo natriurético atrial (PAN)⁽¹⁰⁾ e ingesta hídrica, que suprime rapidamente a liberação de A-VP através do reflexo nasofaríngeo⁽³⁾.

Quando ocorre um aumento de apenas 1% na osmolaridade, osmorreceptores hipotalâmicos desidratam, deflagrando sensação de sede e estímulo à produção e liberação de A-VP a partir do estoque da hipófise posterior. Nesse processo, o pró-hormônio sofre ação de peptidases em grânulos secretores, que migram por fluxo axoplasmático para os botões nervosos terminais da neuro-hipófise através do trato hipotálamo-hipofisário, se fundindo com a membrana celular e liberando a A-VP na circulação^(5,4,7-9). Quando a osmolaridade é corrigida, a A-VP é rapidamente metabolizada, já que possui meia-vida aproximada de 15 dias^(4,6-8).

Em casos de hipovolemia sem alteração na osmolaridade, como na hemorragia, esse mecanismo também ocorre. Reduções maiores que 10% no volume sanguíneo provocam diminuição da pressão arterial, levando a uma diminuição da distensibilidade dos barorreceptores no átrio esquerdo, no seio carotídeo e no arco aórtico, aumentando a secreção de A-VP na tentativa de restaurar o volume do líquido extracelular e aumentar a resistência vascular periférica, pois a A-VP se liga aos receptores V1 das arteríolas periféricas, permitindo a contração do músculo liso vascular⁽⁴⁻⁹⁾.

Existem três tipos de receptores para este hormônio: V1a, V1b (ou V3) e V2^(4,7). A ação vasoconstritora da A-VP ocorre via receptores V1a das arteríolas periféricas^(4,6,9). Sua ação anti-diurética decorre da ligação da A-VP aos receptores V2 nas células principais dos ductos coletores renais, promovendo a exposição de canais de água (aquaporinas 2) na membrana celular e aumentando a permeabilidade dos ductos coletores, o que provoca retenção hídrica e reduz o volume urinário^(3,4,6,7,9). O papel do receptor V1b não é completamente entendido⁽⁷⁾.

Etiologia

As principais etiologias podem ser divididas em quatro grupos: neoplasias, distúrbios do sistema nervoso central (SNC), doenças pulmonares e uso de medicamentos^(4,5,8,11,12).

As neoplasias correspondem a até 67%⁽¹¹⁾ - 80%⁽⁵⁾ dos casos de SIADH, sendo a maioria causada pelo carcinoma de células pequenas^(5,13). Os mecanismos propostos são a produção ectópica de A-VP^(3,7,14), a invasão do nervo vago, com desinervação de barorreceptores, e a secreção de fatores que agem no hipotálamo, facilitando a liberação de A-VP ou reajustando o osmótico hipotalâmico⁽¹⁴⁾.

Afecções do SNC (como traumas, tumores, infecções, hidrocefalia e hemorragias) cursam comumente com hiponatremia^(9,12,13,15-18). A secreção desregulada de A-VP pode ser causada por lesões na neuro-hipófise⁽¹⁷⁾ ou por ativação patológica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal⁽¹⁹⁾. Já as afecções pulmonares não neoplásicas que cursam com SIADH incluem pneumonias, tuberculose, aspergilose e bronquiectasias^(8,15).

Diversos medicamentos podem estimular a liberação de A-VP ou potencializar a sua ação^(11,15,20), incluindo drogas usadas no tratamento de câncer^(7,12,20), anti-inflamatórios não esteroidais^(7,8), antidepressivos tricíclicos^(7,8,12), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)^(8,12), neurolépticos⁽⁸⁾, diuréticos tiazídicos⁽¹²⁾, ecstasy^(8,12), entre outros. A maioria dos casos de SIADH medicamentosa decorre do uso de psicotrópicos, principalmente os ISRS^(8,15).

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais frequente nos indivíduos infectados pelo vírus HIV, podendo ser provocado por insuficiência da suprarrenal ou mesmo pela SIADH⁽¹¹⁾. Causas de SIADH em AIDS incluem pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e infecções do SNC⁽⁶⁾.

Fisiopatologia

O excesso de A-VP causa retenção hídrica e hipervolemia, que inibe a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando a natriurese.

Conseqüentemente há hiponatremia, diminuição da osmolalidade plasmática e aumento da osmolalidade urinária^(4,8,18,21). O ácido úrico e a uréia, que são reabsorvidos nos túbulos proximais do rim junto com o sódio, também tendem a ser excretados^(18,22,23).

Devido à excreção de solutos, raramente surgem sinais clínicos de hipervolemia, sendo o excesso de fluido circulante deslocado principalmente para os compartimentos intracelulares^(8,24). No cérebro, essa expansão leva ao edema cerebral e aos sintomas neurológicos da hiponatremia⁽⁸⁾.

Quadro clínico

As principais manifestações da SIADH estão relacionadas à hiponatremia^(8,12). Inicialmente os pacientes encontram-se assintomáticos^(8,12,15,24), mas, quando a concentração de sódio sérica encontra-se abaixo de 125-130 mEq/L, sintomas leves como náuseas, cefaléia, mialgia, mal-estar, hiporexia, confusão mental e redução dos reflexos profundos podem surgir^(5,8,15). Quanto menor a concentração sérica de sódio e mais rápida a sua queda (>0,5 mmol/h), mais graves serão os sintomas⁽¹²⁾.

Sintomas moderados surgem quando a concentração do íon encontra-se entre 115 e 125 mEq/L: letargia, desorientação, agitação, depressão e psicose. Sintomas graves como parada respiratória, convulsões e coma estão presentes quando a sua concentração reduz para abaixo de 115-120 mEq/L^(5,8,15).

Pacientes com essa síndrome não costumam apresentar edema, pois apenas um terço do líquido retido é armazenado nos compartimentos extracelulares^(12,18,22,23). Por este motivo, a hiponatremia é classificada como euvolêmica⁽¹⁵⁾. Apesar da hipotonicidade, a sensação de sede é mantida, pois as alças de retroalimentação negativas não conseguem suprimi-la⁽⁷⁾.

Diagnóstico

Como as manifestações clínicas da SIADH são inespecíficas, o diagnóstico deverá incluir exames laboratoriais⁽⁸⁾. Os critérios diagnósticos da SIADH são basicamente os mesmos descritos por Bartter e Schwartz em 1967^{**}⁽²⁵⁾ e são atualmente divididos em:

- Critérios essenciais
 - Diminuição da osmolalidade efetiva do líquido extra-celular ($\text{Posm} < 275 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$);
 - Concentração urinária inadequada ($\text{Uosm} > 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ com função renal normal) para determinado nível de hiposmolaridade;
 - Euvolemia clínica, definida pela ausência de

sinais de hipovolemia (ortostase, taquicardia, diminuição do turgor da pele, mucosas secas) ou hipervolemia (edema subcutâneo e ascite);

- Excreção aumentada de sódio urinário na presença de ingesta adequada de água e sal;
- Ausência de outras causas de hiposmolaridade euvolêmica: (hipotireoidismo, hipocortisolismo e utilização de diuréticos);
- Critérios Suplementares:
 - Teste de tolerância a água anormal (inabilidade em excretar no mínimo 90% de uma carga hídrica de 20ml/kg me 4h ou falha na diluição ($\text{Uosm} < 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$);
 - Nível de A-VP inapropriadamente elevado para a osmolaridade do plasma relativa;
 - Sem mudança significativa no Na sérico após expansão com volume e melhora dos valores com restrição hídrica⁽²⁵⁾;
 - - Posm: osmolaridade plasmática
 - - Uosm: osmolaridade urinária

Diagnóstico diferencial

A SIADH é a principal causa de hiponatremia euvolêmica e deve ser diferenciada de outras causas de hiponatremia hipotônica, utilizando-se a história clínica, o exame físico (procurando-se sinais de alteração da volemia) e exames laboratoriais, como a mensuração de ácido úrico, creatinina e, principalmente, sódio urinário⁽²⁾.

Na hiponatremia hipovolêmica, encontramos sinais de depleção do volume, como hipotensão ortostática, mucosas desidratadas e redução do turgor cutâneo, e concentração urinária de sódio abaixo de 30 mmol/L, exceto se o rim é o responsável pela perda de sódio⁽²⁾. As causas mais comuns são perdas gastrointestinais, queimaduras, doença de Addison e síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS)⁽¹²⁾.

Na hiponatremia hipervolêmica, há sinais de sobrecarga de volume, como edema subcutâneo, ascite e edema pulmonar. O sódio urinário também se encontra abaixo de 30 mmol/L devido à ativação do SRAA, provocando retenção sódica apesar da hipervolemia⁽²⁾. As causas de hiponatremia hipervolêmica incluem insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e insuficiência renal⁽¹²⁾.

Outras causas de hiponatremia euvolêmica são o hipotireoidismo, a reposição inadequada de fluidos hipotônicos e a deficiência de ACTH^(12,15). Nestes pacientes, não encontramos sinais de depleção ou de sobrecarga de volume e o sódio urinário está geralmente acima de 30 mmol/L⁽²⁾.

** APUD Verbalis JG. *Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(Supl. 2):30-40⁽²⁵⁾.

Quadro 1

Diagnóstico diferencial entre SCPS e SIADH (adaptado de Palmer, 2003)⁽¹⁸⁾

	SCPS	SIADH
Volume de fluido extracelular	Diminuído	Aumentado
Hematócrito	Aumentado	Normal
Concentração plasmática de albumina	Aumentado	Normal
Relação BUN/creatinina no sangue	Aumentado	Diminuído
Potássio sérico	Normal ou aumentado	Normal
Ácido úrico sérico	Normal ou diminuído	Diminuído

* BUN: nitrogênio uréico no sangue

O diagnóstico diferencial entre a SIADH e a SCPS pode ser desafiante, mas a distinção é importante uma vez que seus tratamentos são diferentes^(18,24,26). O tratamento da SCPS consiste na oferta de sódio e de volume, enquanto o tratamento da SIADH se baseia na restrição hídrica⁽¹⁸⁾. Uma prova diagnóstica possível para distinção de hiponatremia hipovolêmica de euvolêmica quando o exame clínico é incerto ou o sódio urinário encontra-se baixo é a infusão de 0,5 a 1,0 litro de cloreto de sódio isotônico (0,9%). Nos pacientes com hipovolemia se observa um aumento da natremia sem sinais de hipervolemia, enquanto nos pacientes euvolêmicos se observa um aumento da natriurese e manutenção ou redução da natremia⁽²⁾. No quadro 1 estão resumidas as principais características da SIADH e da SCPS.

Tratamento

A SIADH é geralmente uma situação transitória, secundária a múltiplas causas, com resolução após tratamento da causa de base^(12,27). Entretanto, a hiponatremia aguda grave, definida por um diagnóstico com menos de 48h, é uma urgência médica. Esses quadros podem evoluir para convulsões e coma⁽²⁸⁾, e portanto, seu diagnóstico e tratamento devem ser realizados precocemente, devido aos riscos de complicações^(21,27). A terapêutica é realizada com a infusão de 100ml de NaCl 3% em bolus, podendo ser repetido o procedimento com um intervalo 10min, se não houver melhora. Isso promove um aumento rápido de 2-4 mmol/L nos valores de Na plasmáticos, com a resolução dos sintomas na maioria das vezes⁽²⁸⁾.

Para os casos de hiponatremia crônica leve o tratamento inicial consiste na restrição de fluidos a 500-1000 mL/24h^(2,12,18,25,27,29,30) a fim de induzir um balanço hídrico negativo e aumentar a osmolalidade plasmática e os níveis séricos de sódio⁽²¹⁾ em cerca de 2 a 4 mEq/L por dia⁽³⁾.

A infusão de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas pode ser usada na correção da hiponatremia^(8,12,30) nos casos refratários à restrição hídrica ou na presença de sintomas moderados a graves. A terapêutica farmacológica está reservada para as

situações refratárias à restrição hídrica e à infusão de soluções salinas^(27,29).

A demeclociclina, um derivado das tetraciclinas^(21,29), era indicada na SIADH de etiologia neoplásica, ou quando o paciente era refratário a restrição hídrica. Este fármaco age diminuindo a resposta ao A-VP no tubo coletor⁽²¹⁾. Atualmente, seu uso está proibido pelo FDA devido a nefrotoxicidade apresentada, principalmente em pacientes com Cirrose e Insuficiência cardíaca.

Os antagonistas de receptores de A-VP, conhecidos como “vaptanos”, agem bloqueando a ação do hormônio nos receptores V1a e V2^(1,2,9,21,25,26), bloqueando a ação do ADH, e atuando na causa da SIADH. Eles promovem um fenômeno chamado de “aquaresis” levando a uma perda de água, sem perda de eletrólitos. Possuem uma ação rápida, e seus possíveis efeitos colaterais são: boca seca, sede, aumento da frequência urinária, tontura, náusea e hipotensão ortostática. Perde seu efeito com valores de Creatinina maiores que 2,5mg/dl⁽²⁵⁾.

A correção dos níveis séricos deste íon deve ser realizada de forma gradual (elevação máxima de 8-12 mEq/L/24h ou 18mmol/L/48h ou 20mmol/L/72h)⁽⁸⁾, independente da modalidade de tratamento, e sob monitorização cautelosa a fim de evitar a ocorrência de mielinólise pontina^(2,8,11,12,24,25,27,28,30)

Conclusão

Essa revisão visou descrever as principais etiologias, quadros clínicos e ferramentas terapêuticas da SIADH, afecção muitas vezes sub-diagnosticada mas de grande importância clínica devido à sua morbimortalidade, caracterizada pelo excesso de A-VP, mesmo em condições de baixa osmolalidade sérica e expansão do volume extracelular. Responde por até 40% dos casos de hiponatremia e geralmente apresenta-se de forma transitória e multifatorial. Seu principal diagnóstico diferencial é com a SCPS, destacando-se a importância do diagnóstico preciso e do adequado manejo dessa síndrome, a fim de evitar complicações e melhorar o prognóstico de seus portadores.

Referências Bibliográficas

1. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Valette G, Garcia G, Pascal M, Maffrand JP, et al. Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. *Prog Brain Res*. 2002;139:197-210.
2. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007; 120(11A):S1-21.
3. Naves LA, Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47:467-81.
4. Wada K, Matsukawa U, Fujimori A, Arai Y, Sudoh K, Sasamata M, et al. A novel vasopressin dual V1a/V2 receptor antagonist, conivaptan hydrochloride, improves hyponatremia in rats with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Biol Pharm Bull*. 2007;30:91-5.
5. Jones G, Razdan D, Cracchiolo B, Houck K, Sharer L. *Case Rep Oncol*. 2009;2:203-9.
6. Greenspan FS, Gardner DG. Hipotálamo e hipófise. In: Greenspan FS, Gardner DG. *Lange - Endocrinologia básica e clínica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 89-145.
7. Gassanov N, Semmo N, Semmo M, Nia AM, Fuhr U, Er F. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:333-46.
8. Rottmann CN. SSRIS and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Nurs*. 2007; 107:51-8.
9. Potts MB, DeGiacomo AF, Deragopian L, Blevins LS Jr. Use of intravenous conivaptan in neurosurgical patients with hyponatremia from syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Neurosurgery*. 2011; 69:268-73.
10. Costanzo LS. Fisiologia endócrina. In: Costanzo LS. *Fisiologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2007. p. 389-400.
11. Chaudhary SC, Avasthi R, Mohanty D, Singh KP, Rusia U, Sharma A. Tuberculosis, candidiasis, Pneumocystis carinii pneumonia and visceral leishmaniasis co-infections associated with SIADH and splenic infarction in AIDS. *J Ind Acad Clin Med*. 2010;11:36-9.
12. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35:1495-9.
13. Yoo M, Bediako EO, Akca O. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion caused by squamous cell carcinoma of the nasopharynx: case report. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2008;1:110-2.
14. Thompson M, Adlam DM. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 40:216-9.
15. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:S5-12.
16. Casulari LA, Costa KN, Albuquerque RC, Naves LA, Suzuki K, Domingues L. Differential diagnosis and treatment of hyponatremia following pituitary surgery. *J Neurosurg Sci*. 2004; 48:11-8.
17. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152:371-7.
18. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:182-7.
19. Gionis D, Ilias I, Moustaki M, Mantzos E, Papadatos I, Koutras DA, Mastorakos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16:49-54.
20. Green MR, Woolery JE, Elquza E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion caused by high-dose bolus interleukin-2 therapy for metastatic melanoma. *Am J Ther*. 2011; 18:e159-61.
21. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol*. 2002; 29:1-9.
22. Ishikawa S, Saito T, Kasono K. Pathological role of aquaporin-2 in impaired water excretion and hyponatremia. *J Neuroendocrinol*. 2004;16:293-6.
23. Decaux G, Musch W, Penninckx R, Soupart A. Low plasma bicarbonate level in hyponatremia related to adrenocorticotropic deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:5255-7.
24. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*. 2003; 9:290-300.
25. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(Supl. 2):30-40.
26. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus*. 2004;16:E9.
27. Goh KP. Management of Hyponatremia. *Am Fam Physician*. 2004;69:2387-94.
28. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009; 29:282-99.
29. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17:471-503.
30. Johnson AL, Criddle LM. Pass the salt: indications for and implications of using hypertonic saline. *Crit Care Nurse*. 2004; 24:36-48.

Trabalho recebido: 17/08/2011

Trabalho aprovado: 16/03/2012