

## Desmielinização osmótica como complicação da correção de hiponatremia: uma revisão sistemática

### Osmotic demyelination as a complication of hyponatremia correction: a systematic review

#### Autores

Ananda Pires Bastos<sup>1</sup> 

Paulo Novis Rocha<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

#### RESUMO

**Antecedentes:** A correção rápida da hiponatremia, principalmente quando grave e crônica, pode resultar em desmielinização osmótica. A última diretriz para diagnóstico e tratamento da hiponatremia (2014) recomenda um limite de correção de 10 mEq/L/dia. Nosso objetivo foi sumarizar os casos publicados de desmielinização osmótica para avaliar a adequação dessa recomendação. **Método:** Revisão sistemática de relatos de caso de desmielinização osmótica. Incluímos casos confirmados por imagem ou anatomia patológica, em maiores de 18 anos, publicados entre 1997 e 2019, nas línguas inglesa ou portuguesa. **Resultados:** Avaliamos 96 casos de desmielinização osmótica, sendo 58,3% do sexo feminino e com média de idade de  $48,2 \pm 12,9$  anos. A mediana de sódio sérico admissional foi 105 mEq/L e > 90% dos pacientes apresentavam hiponatremia grave (<120 mEq/L). Foram comuns os relatos de distúrbios do trato gastrointestinal (38,5%), etilismo (31,3%) e uso de diuréticos (27%). A correção da hiponatremia foi feita principalmente com solução salina isotônica (46,9%) ou hipertônica (33,7%). Correção de hipocalemia associada ocorreu em 18,8%. Em 66,6% dos casos houve correção da natremia acima de 10 mEq/L no primeiro dia de internamento; a velocidade não foi relatada em 22,9% e em apenas 10,4% foi menor que 10 mEq/L/dia. **Conclusão:** O desenvolvimento da desmielinização osmótica foi predominante em mulheres, abaixo de 50 anos, com hiponatremia grave e correção rápida. Em 10,4% dos casos, houve desmielinização mesmo com correção <10 mEq/L/dia. Esses dados reforçam a necessidade de alvos conservadores para pacientes de alto risco, como 4–6 mEq/L/dia, não ultrapassando o limite de 8 mEq/L/dia.

**Descritores:** Hiponatremia; Mielinólise Central da Ponte.

#### ABSTRACT

**Background:** Rapid correction of hyponatremia, especially when severe and chronic, can result in osmotic demyelination. The latest guideline for diagnosis and treatment of hyponatremia (2014) recommends a correction limit of 10 mEq/L/day. Our aim was to summarize published cases of osmotic demyelination to assess the adequacy of this recommendation. **Method:** Systematic review of case reports of osmotic demyelination. We included cases confirmed by imaging or pathology exam, in people over 18 years of age, published between 1997 and 2019, in English or Portuguese. **Results:** We evaluated 96 cases of osmotic demyelination, 58.3% female, with a mean age of  $48.2 \pm 12.9$  years. Median admission serum sodium was 105 mEq/L and > 90% of patients had severe hyponatremia (<120 mEq/L). Reports of gastrointestinal tract disorders (38.5%), alcoholism (31.3%) and use of diuretics (27%) were common. Correction of hyponatremia was performed mainly with isotonic (46.9%) or hypertonic (33.7%) saline solution. Correction of associated hypokalemia occurred in 18.8%. In 66.6% of cases there was correction of natremia above 10 mEq/L on the first day of hospitalization; the rate was not reported in 22.9% and in only 10.4% was it less than 10 mEq/L/day. **Conclusion:** The development of osmotic demyelination was predominant in women under 50 years of age, with severe hyponatremia and rapid correction. In 10.4% of cases, there was demyelination even with correction <10 mEq/L/day. These data reinforce the need for conservative targets for high-risk patients, such as 4–6 mEq/L/day, not exceeding the limit of 8 mEq/L/day.

**Keywords:** Hyponatremia; Myelinolysis, Central Pontine.

Data de submissão: 04/07/2022.

Data de aprovação: 31/05/2023.

Data de publicação: 28/07/2023.

#### Correspondência para:

Paulo Novis Rocha.

E-mail: paulonrocha@ufba.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0114pt>



## INTRODUÇÃO

A hiponatremia pode ser definida como uma concentração sérica de sódio abaixo de 135 mEq/L, sendo o distúrbio hidroeletrólítico mais comum na prática clínica. Em linhas gerais, ocorre quando a ingestão de água supera a capacidade renal de excreção<sup>1</sup>. Essa capacidade de excreção de água é comprometida quando existe redução na taxa de filtração glomerular ou quando há elevação dos níveis de hormônio antidiurético (ADH). Por sua vez, os níveis de ADH podem se elevar em resposta a estímulos apropriados (redução do volume intravascular efetivo ou deficiências hormonais) ou inapropriados (certos tumores e medicamentos).

A hiponatremia pode se apresentar de forma assintomática ou com manifestações neurológicas, como náuseas e mal-estar, dor de cabeça, desorientação, letargia, câibras musculares, convulsões, coma e parada respiratória, na dependência da gravidade<sup>1</sup> e da velocidade de instalação do distúrbio<sup>2</sup>.

A sintomatologia decorre da resposta adaptativa neuronal à hipotonicidade extracelular<sup>3</sup>, podendo ser revertida quando se faz a correção do sódio<sup>4</sup>. O sódio é o principal osmólito extracelular, portanto, uma hiponatremia aguda resulta em hipotonicidade extracelular e o conseqüente deslocamento de água para o interior das células do sistema nervoso central, causando edema cerebral<sup>4</sup>. Como resposta inicial a esse ganho de volume, os neurônios transportam eletrólitos para fora das células visando reduzir sua osmolaridade; cronicamente, ocorre também uma diminuição dos osmólitos orgânicos intracelulares, como mioinositol, fosfocreatina/creatina, taurina, glutamina e glutamato. Essas medidas aproximam a osmolaridade intracelular da osmolaridade extracelular e reduzem o edema cerebral, assim como a ocorrência de sintomas e danos neurológicos permanentes<sup>1</sup>.

No entanto, como a restauração desses osmólitos orgânicos intracelulares é lenta, a correção rápida de uma hiponatremia crônica deixa os neurônios temporariamente hipotônicos em relação ao meio extracelular, resultando em perda brusca de água. A redução abrupta no volume celular provoca perda de mielina e de oligodendrócitos da ponte e de algumas regiões cerebrais extrapontinas, condição conhecida como síndrome de desmielinização osmótica ou mielinólise pontina/extrapontina<sup>5</sup>.

Os sintomas iniciam entre o segundo e sexto dia após a correção da hiponatremia<sup>6</sup> e incluem disartria,

mutismo, disfagia, distúrbios comportamentais e de movimento, letargia, confusão, desorientação, obnubilação e coma<sup>3</sup>.

Acredita-se que o desenvolvimento da condição está relacionado com a gravidade e a duração da hiponatremia, a velocidade de correção e fatores de risco do paciente, como idade, sexo, alcoolismo, má nutrição e outras comorbidades associadas<sup>5</sup>. Desses, a velocidade de correção é o mais importante, pois é o único fator modificável, por estar sob o controle do médico.

A hiponatremia aguda, com duração de menos de 24 horas, parece ter sua correção mais bem tolerada para um mesmo nível de sódio do que uma hiponatremia crônica. Ainda existem incertezas relativas à velocidade segura de se corrigir a hiponatremia a fim de prevenir que a mielinólise pontina ocorra, uma vez que há relatos de casos em que a correção lenta também culminou nesse estado patológico<sup>7,8</sup>. Independentemente se aguda ou crônica, a recomendação do *guideline* europeu<sup>9</sup> é que a correção não exceda 10 mEq/L nas primeiras 24 horas. Já o *guideline* norte-americano<sup>10</sup> recomenda o limite de correção entre 10–12 mEq/L/dia na população geral e de 8 mEq/L em pacientes com maior risco de mielinólise. Ressalta ainda que, além de estabelecer o limite, o objetivo alvo diário de correção deve ser de 4–8 mEq/L nos pacientes com hiponatremia, e de 4–6 mEq/L para os que têm maior risco de mielinólise pontina.

Diante disso, faz-se necessário caracterizar os casos de mielinólise publicados na literatura, investigando os possíveis fatores causais e predisponentes associados ao seu desenvolvimento em pacientes com hiponatremia, bem como em que se baseiam as recomendações atuais de manejo desse distúrbio hidroeletrólítico. A sugestão europeia se baseia na análise de 54 casos de mielinólise publicados entre 1997 e a publicação do *guideline*, em 2014. Associado às divergências em relação às recomendações norte-americanas, tornou-se também objetivo deste artigo expandir a amostra em busca de resultados atualizados.

## MÉTODOS

O estudo é uma revisão sistemática da literatura, não sendo necessário o encaminhamento do projeto para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em consonância com a Resolução CNS 466/2012.

O trabalho foi guiado pelo protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), sendo a primeira etapa realizada a partir da busca de descritores no MESH (*Medical Subject Headings* da *U. S. National Library of Medicine*).

Os descritores “desmielinização osmótica”, ou “*osmotic demyelination*”, ou “*myelinolysis*”, ou “mielinólise”, e “*pontine*” ou “pontina”, ou “*extrapontine*”, ou “extrapontina, e “*hyponatremia*” ou “hiponatremia” foram utilizados para pesquisas nos sistemas de pesquisa bibliográfica PubMed/MedLine, Lilacs e Scielo.

Foram incluídos artigos originais de relatos de casos ou série de casos de seres humanos maiores de 18 anos, publicados nas línguas inglesa e portuguesa, no período entre janeiro de 1997 e dezembro de 2019. Também foram incluídos apenas casos de hiponatremia, em que foi fornecido o valor do sódio sérico, casos em que houve alguma intervenção para corrigir a hiponatremia e casos com mielinólise pontina central e/ou extrapontina confirmadas a partir de exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), ou a partir de anatomia patológica *post mortem*.

Foram coletadas e analisadas variáveis concernentes aos pacientes, como sexo, idade, comorbidades e condições associadas e uso de medicamentos. Dentre as comorbidades, há as categorias: alcoolismo (agrupado a partir dos termos “alcoólatra”, “abuso crônico de álcool”, “abuso de álcool”, “alcoolismo”, “alcoolismo crônico”, “etilismo crônico”); distúrbios gastrointestinais ou alimentares (termos “má nutrição”, “inapetência”, “perda de peso”, “desnutrição”, “diarreia”, “vômitos”, “anorexia”, “gastroenterite”, “doença celíaca”, “distúrbios alimentares”, “baixa ingestão alimentar”, “gastrite”, “subnutrição”); hipertensão arterial sistêmica; distúrbios endócrinos (como “hipopituitarismo” e “insuficiência adrenal”); potomania (englobando “grande ingestão hídrica”, “polidipsia”, “polidipsia psicogênica”, “potomania”); infecções (reunindo “pneumonia”, “tuberculose”, “infecções do trato urinário”) e distúrbios psiquiátricos (entre eles “ansiedade”, “depressão maior”, “transtorno esquizoafetivo”, “psicose”). Em relação aos medicamentos, analisou-se o uso de diuréticos, antidepressivos, anticonvulsivantes,

antipsicóticos, benzodiazepínicos, análogo do hormônio antidiurético (ADH) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Também foram avaliados os dados sobre a hiponatremia. A gravidade do quadro foi definida a partir da mensuração do sódio sérico, sendo considerada leve quando o sódio se encontrava entre 130 e 134 mEq/L, moderada entre 120 e 129 mEq/L e severa quando abaixo de 120 mEq/L. Quando o valor foi relatado apenas como “menor que 100 mEq/L”, atribuímos o valor 99 mEq/L em nosso banco de dados para permitir o cálculo de medidas de tendência central e de dispersão. Referente ao manejo, temos a utilização de solução salina hipertônica; solução salina isotônica; solução salina (de concentração não relatada); restrição hídrica; glicocorticoide; potássio (cloreto ou fosfato de potássio; potássio); ou a utilização de uma solução hipotônica na tentativa de reduzir o sódio quando sua correção foi muito rápida (solução salina hipotônica, dextrose ou soro glicosado). Quanto à velocidade de correção, buscamos identificar a variação do sódio nas primeiras 24 horas, sendo categorizado em  $\geq 10$  mEq/L/dia ou  $< 10$  mEq/L/dia. Um artigo<sup>11</sup> relatou o valor de “aproximadamente 10 mEq/L/dia”, tendo sido incluído no grupo  $\geq 10$  mEq/L/dia. Outro trabalho<sup>12</sup> apresentou a velocidade em mEq/L/h; o valor foi multiplicado por 24 para obter a variação diária.

No pertinente à ocorrência de mielinólise, essa foi separada em acometendo simultaneamente as regiões pontina e extrapontina, exclusivamente no centro da ponte ou apenas extrapontina.

As variáveis categóricas foram resumidas por meio de frequências simples e relativas, enquanto as contínuas pela média  $\pm$  desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo. As análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 20.

## RESULTADOS

Foram rastreados 218 artigos nas bases de dados PubMed/Medline, Lilacs e Scielo, equivalentes à busca entre o período de janeiro de 1997 a dezembro de 2019.

Após a leitura do título, foram excluídos 89 artigos, restando 129 para a leitura do resumo. Após a leitura do resumo, foram excluídos 12 artigos, restando 117 para a leitura completa. Não foi possível acessar 10 artigos. Após a leitura completa, 12 foram

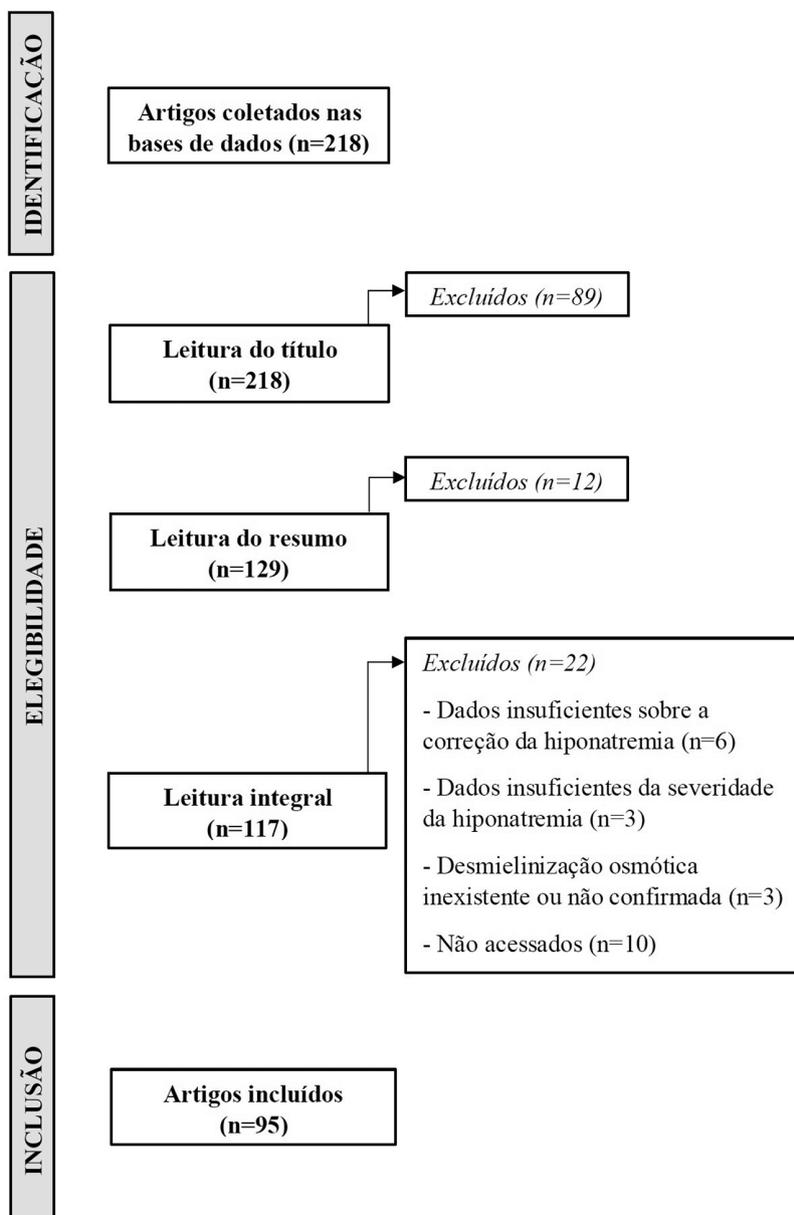


Figura 1. Fluxograma descrevendo o processo de seleção dos 95 artigos sobre desmielinização osmótica.

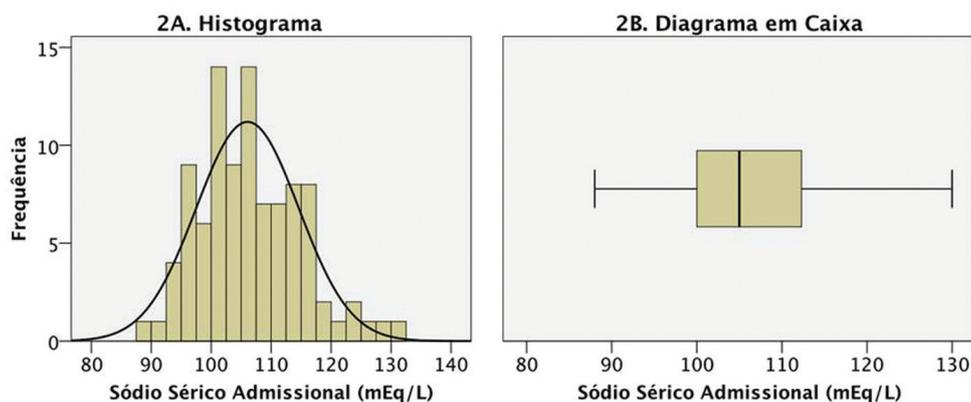


Figura 2. Distribuição dos valores de sódio sérico admissional de 96 pacientes com desmielinização osmótica. A. Histograma com curva normal superposta; B. Diagrama em caixa.

excluídos e 95 foram incluídos para compor a revisão sistemática. Esse processo, desde a identificação dos artigos até a sua inclusão, está descrito na Figura 1.

Dos 96 casos de mielinólise avaliados, 56 (58,3%) eram do sexo feminino e 40 (41,7%), do masculino. A idade foi relatada em 94 casos, com a média de  $48,15 \pm 12,90$  anos, máxima de 76 e mínima de

19 anos. As faixas etárias de 19 a 40 anos, 41 a 50 anos e 51 a 60 anos continham 26 casos cada (27,7% cada), e 16 casos ocorreram na faixa acima de 60 anos (17%).

Entre as comorbidades dos pacientes, foram relatados distúrbios alimentares ou do trato gastrointestinal em 37 casos (38,5%); alcoolismo em 30 (31,3%); hipertensão arterial sistêmica em 23 (24%); endocrinológicos em 16 (16,7%); infecções em 13 (13,5%); polidipsia em 10 casos (10,4%); e distúrbios psiquiátricos em 10 casos (10,4%).

No que tange às medicações em uso analisadas, foi relatado o uso de diuréticos em 27 casos (28,1%); antidepressivos em nove (9,4%); antipsicóticos em sete (7,3%); anticonvulsivantes em quatro (4,2%); benzodiazepínicos em seis (6,3%); análogo do ADH e AINEs em três casos cada (3,1% cada).

O valor exato do sódio sérico admissional foi relatado em 94 dos 95 artigos, sendo aproximado em apenas um deles; em um artigo, os autores referiram que o sódio admissional foi “< 100 meq/L” e nós imputamos o valor 99 meq/L. A média foi de  $106 \pm 8,5$  mEq/L, mediana de 105 mEq/L, máximo de 130 e mínimo de 88 mEq/L (Figura 2AB).

A hiponatremia foi classificada como grave em 89 casos (93,6%); moderada em cinco (5,2%); e leve em apenas um caso (1%).

A sumarização dos dados demográficos e clínicos dos pacientes incluídos, como sexo, idade, comorbidades, medicações em uso, sódio admissional e classificação da hiponatremia, está contida na Tabela 1.

<b>TABELA 1</b>		<b>DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE 96 PACIENTES COM DESMIELINIZAÇÃO OSMÓTICA</b>	
<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Idade (anos)</b>			
19 a 40	26	27,7	
41 a 50	26	27,7	
51 a 60	26	27,7	
> 60	16	17	
<b>Sexo</b>			
Feminino	56	58,3	
Masculino	40	41,7	
<b>Comorbidades</b>			
Distúrbios alimentares ou do TGI	37	38,5	
Alcoolismo	30	31,3	
HAS	23	24	
Distúrbios endocrinológicos	16	16,7	
Infecção	13	13,5	
Distúrbios psiquiátricos	10	10,4	
Potomania	10	10,4	
<b>Medicamentos em uso</b>			
Diuréticos	27	28,1	
Antidepressivos	9	9,4	
Anticonvulsivantes	4	4,2	
Antipsicóticos	7	7,3	
Benzodiazepínicos	6	6,3	
Análogo do ADH	3	3,1	
AINEs	3	3,1	
<b>Classificação da hiponatremia</b>			
Leve (130–134 mEq/L)	1	1	
Moderada (120–129 mEq/L)	5	5,2	
Grave (< 120 mEq/L)	90	93,8	
<b>Método diagnóstico</b>			
RNM	94	97,9	
Patologia	2	2,1	
<b>Local da desmielinização osmótica</b>			
Pontina e extrapontina	40	41,7	
Extrapontina	31	32,3	
Pontina	25	26	

<b>TABELA 2</b>		<b>MANEJO DA HIPONATREMIA EM 96 PACIENTES COM DESMIELINIZAÇÃO OSMÓTICA</b>	
<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Tratamento</b>			
NaCl 0,9%	45	46,9	
Salina hipertônica	32	33,3	
Salina de concentração não especificada	6	6,3	
Restrição hídrica	12	12,5	
Corticoide	7	7,3	
KCl	18	18,8	
<b>Velocidade de correção do Na+ (em 24 horas)</b>			
Não relatada	22	22,9	
≥ 10 mEq/L	64	66,6	
< 10 mEq/L	10	10,4	

**TABELA 3** CARACTERÍSTICAS BASAIS, ASPECTOS TERAPÊUTICOS E LOCAL DA DESMIELINIZAÇÃO OSMÓTICA ESTRATIFICADOS PELA VELOCIDADE DE CORREÇÃO DO SÓDIO SÉRICO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS

Variáveis	Velocidade de correção do sódio sérico em 24 horas		
	Não relatada (n = 22)	> ou = 10 mEq/L (n = 64)	< 10 mEq/L (n = 10)
Sódio admissional	107,4 ± 10,4	105,1 ± 7,5	109,4 ± 9,9
Delta sódio 24 h	NR	19,4 ± 6,0	5,9 ± 2,1
Idade	51 ± 11	48 ± 14	46 ± 12
Sexo feminino	10 (45,5%)	42 (65,6%)	4 (40,0%)
<b>Comorbidades</b>			
Distúrbios do TGI	10 (45,5%)	25 (39,1%)	2 (20,0%)
Alcoolismo	10 (45,5%)	17 (26,6%)	3 (30,0%)
HAS	7 (31,8%)	14 (21,9%)	2 (20,0%)
Distúrbios endo	6 (27,3%)	9 (14,1%)	1 (10,0%)
Infecção	0 (0,0%)	12 (18,8%)	1 (0,0%)
Distúrbios psiquiátricos	4 (18,2%)	6 (9,4%)	0 (0,0%)
Potomania	2 (9,1%)	7 (10,9%)	1 (10,0%)
<b>Medicamentos</b>			
Diuréticos	6 (27,3%)	19 (29,7%)	2 (20,0%)
Antidepressivos	3 (13,6%)	6 (9,4%)	0 (0,0%)
Anticonvulsivantes	2 (9,1%)	1 (1,6%)	1 (10,0%)
Antipsicóticos	3 (13,6%)	4 (6,2%)	0 (0,0%)
Benzodiazepínicos	2 (9,1%)	4 (6,2%)	0 (0,0%)
Análogo do ADH	1 (4,5%)	1 (1,6%)	1 (10,0%)
AINEs	0 (0,0%)	3 (4,7%)	0 (0,0%)
<b>Tratamento</b>			
NaCl 0,9%	9 (40,9%)	32 (50,0%)	4 (40,0%)
Salina hipertônica	5 (22,7%)	25 (39,1%)	2 (20,0%)
Salina conc. NE	1 (4,5%)	4 (6,2%)	1 (10,0%)
Restrição hídrica	3 (13,6%)	7 (10,9%)	2 (20,0%)
Corticoide	1 (4,5%)	5 (7,8%)	1 (10,0%)
KCl	4 (18,2%)	11 (17,2%)	3 (30,0%)
Sol. hipotônica	0 (0,0%)	7 (10,9%)	0 (0,0%)
<b>Local da DO</b>			
Pontina e Extra P	11 (50,0%)	28 (43,8%)	1 (10,0%)
Extra P	5 (22,7%)	16 (25,0%)	4 (40,0%)
Pontina	6 (27,3%)	20 (31,2%)	5 (50,0%)

Legenda: As variáveis quantitativas Idade (em anos), Sódio admissional (em mEq/L) e Delta sódio em 24 h (em mEq/L) foram resumidas utilizando média ± desvio-padrão. As variáveis categóricas foram resumidas utilizando n (%). Abreviações: TGI = trato gastrointestinal; HAS = hipertensão arterial sistêmica; Endo = Endocrinológicos; ADH = hormônio antidiurético; AINE = Anti-inflamatório não esteroidal; Salina conc. NE = Salina de concentração não especificada; Sol. = Solução; DO = Desmielinização Osmótica; Extra P = Extra Pontina.

O manejo da hiponatremia e a velocidade de correção estão representados na Tabela 2. Utilizou-se solução salina isotônica em 45 casos (46,9%); solução salina hipertônica em 32 casos (33,3%); solução salina de concentração não especificada em

seis casos (6,3%). A reposição de potássio ocorreu em 18 casos (18,8%); restrição hídrica foi referida em apenas 11 casos (14,7%); uso de corticoide em seis casos (8%); e a utilização de alguma solução hipotônica foi relatada em sete casos (7,3%). Vale

ressaltar que, em alguns casos, mais de um tratamento foi instituído.

A correção do sódio nas primeiras 24 horas foi relatada como maior ou igual a 10 mEq/L em 64 casos (66,6%); menor que 10 mEq/L em 10 casos (10,4%); e não foi relatada em 22 casos (22,9%). Dos artigos que apresentaram velocidade de correção menor que 10 mEq/L em 24 horas, em três não houve especificação da velocidade, mas dados presentes no texto afirmavam que a correção estava abaixo desse limite. Os outros artigos apresentaram as seguintes velocidades: 09 mEq/L/24h; 06 mEq/L/24h; 05 mEq/L/24h; 4,5 mEq/L/24h, 04 mEq/L/24h e 03 mEq/L/24h.

Na Tabela 3, os casos de desmielinização osmótica foram estratificados de acordo com a velocidade de correção. Os pacientes do grupo em que a velocidade de correção foi maior ou igual a 10 mEq/L nas primeiras 24 horas apresentaram elevação média de sódio de  $19,4 \pm 6,0$  mEq/L contra apenas  $5,9 \pm 2,1$  mEq/L no grupo em que a correção foi menor que 10 mEq/L ( $P < 0.001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos para as outras variáveis avaliadas.

## DISCUSSÃO

A desmielinização osmótica, condição rara, foi, durante muito tempo, difícil de ser reconhecida antes da morte, sendo identificada principalmente em necropsias. Com o avanço dos métodos de imagem, principalmente com o advento da TC e RNM, é possível atualmente realizar o diagnóstico dos casos suspeitos em vida. O *Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Hyponatraemia*<sup>9</sup>, de 2014, analisou 54 casos de desmielinização osmótica para embasar as suas recomendações; neste trabalho, foi possível expandir esse número para 96 pacientes.

A hiponatremia, principalmente crônica, é descrita na literatura como o fator predisponente mais importante para o desenvolvimento da complicação. No entanto, não havia dados quanto à duração da hiponatremia na maioria dos trabalhos incluídos. Isso reflete a realidade da prática clínica, pois, quando um paciente se apresenta ao pronto atendimento com hiponatremia, é muito difícil estabelecer o momento em que esse distúrbio começou, o que reforça a importância de designar uma faixa de correção segura. Nossos dados mostram que mais de 90% dos pacientes com desmielinização relatados na literatura tinham hiponatremia grave, com mediana de sódio

sérico de apenas 105 mEq/L. Esse dado confirma trabalhos anteriores<sup>2,9,10,13</sup> que indicam que a gravidade da hiponatremia é um fator de risco importante para o desenvolvimento de desmielinização osmótica.

A velocidade de correção da hiponatremia é considerada um ponto crucial para o desenvolvimento de desmielinização. O *guideline* europeu<sup>9</sup> recomenda que a correção do sódio, em qualquer paciente hiponatremico, não exceda 10 mEq/L nas primeiras 24 horas. Já o *guideline* norte-americano<sup>10</sup> faz distinção entre pacientes com hiponatremia que apresentam ou não maior risco de mielinólise, bem como alvo e limite diferentes para cada grupo. O alvo se refere à faixa que se deseja atingir e vai guiar os cálculos de correção, sendo de 4–8 mEq/L nos pacientes com hiponatremia de risco habitual, e de 4–6 mEq/L para os que têm maior risco de desenvolver desmielinização osmótica. O limite é definido como um marco a não ser ultrapassado, para manter a correção segura. As recomendações norte-americanas sugerem que esse deve ser entre 10–12 mEq/L em pacientes com risco habitual e de 8 mEq/L em pacientes com maior risco. São classificados como grupo de maior risco aqueles com sódio sérico  $\leq 105$  mEq/L, hipocalemia, alcoolismo, desnutrição e doença hepática crônica.

Nesta revisão, mostramos que em 64% dos casos de desmielinização osmótica houve uma correção maior ou igual a 10 mEq/L no primeiro dia de internamento; esse dado não foi relatado de maneira precisa em 22% dos casos e foi menor que 10 mEq/L em apenas 10,4% dos casos. Isso reforça a importância de visar alvos de correção ainda mais restritos para que haja mais segurança no tratamento da hiponatremia.

A correção da hiponatremia foi relatada principalmente com o uso de solução salina isotônica (46,9%) ou hipertônica (33,7%). A utilização de alguma fonte de potássio foi relatada em 18,8% dos casos. Uma vez que o uso de potássio acelera a correção do sódio, a correção da hipocalemia também deve ser considerada um fator para hipercorreção do sódio e, conseqüentemente, maior risco de desenvolvimento de desmielinização osmótica. A utilização de restrição hídrica foi relatada em apenas 12,5% dos casos. Não fica claro se esse foi o percentual de pacientes que fizeram restrição hídrica ou se houve uma subnotificação, pois muitos autores podem não ter registrado essa importante medida terapêutica em seus relatos.

Mesmo com a velocidade de correção do sódio sérico maior ou igual a 10 mEq/L em 64 pacientes,

em apenas sete (10,9%) houve documentação de tentativa de reduzir o sódio sérico com uso de solução hipotônica. As recomendações norte-americanas<sup>10</sup> sugerem que, em casos de hipercorreção de hiponatremia grave ( $\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$ ), pode ser considerado diminuir o sódio sérico com uso de desmopressina ou solução de glicose a 5%.

O desenvolvimento da hiponatremia pode estar associado ao uso de medicações, sendo que o uso de diuréticos, principalmente os tiazídicos, parece ser o mais associado à redução de sódio dentre os casos analisados, estando presente em cerca de 28% deles. Medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, análogos do ADH e AINEs também já foram relatados na literatura como predisponentes à ocorrência de hiponatremia<sup>14,15</sup>. Uma vez suspensa a medicação com efeito na natremia, a tendência do sódio é ser autocorrigido, ainda que sem intervenções adicionais com esse objetivo. Esse dado é importante por ser algo a ser considerado no manejo do paciente hiponatrêmico.

Da mesma maneira, algumas comorbidades e situações agudas podem facilitar o desenvolvimento de hiponatremia grave e, conseqüentemente, a sua compensação gerar aumento inesperado do sódio. Nos casos de desmielinização osmótica analisados aqui, predominaram distúrbios do trato gastrointestinal, que incluem situações com perda de eletrólitos e hipovolemia, e outros como anorexia ou inapetência, também relatados na literatura, são de maior destaque entre as variáveis analisadas, compreendendo 38,5% dos casos. Em segundo lugar, uma condição que já foi bastante descrita como predisponente para o desenvolvimento de desmielinização é o alcoolismo, com 31,3%. Vale ressaltar que, no único caso com hiponatremia leve<sup>16</sup>, que também foi corrigida adequadamente, o paciente era alcoólatra. Há relatos de desmielinização osmótica sem hiponatremia em alcoólatra<sup>17</sup>, o que pode indicar alcoolismo como fator de risco para a mielinólise independentemente da hiponatremia e/ou sua correção.

As outras condições avaliadas, como hipertensão arterial sistêmica, distúrbios endocrinológicos, hídricos ou psiquiátricos e infecções, também podem estar associadas na sua fisiopatologia a alterações na regulação da natremia (como síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, SIADH) ou por intermédio dos medicamentos já citados.

É imprescindível avaliar qual – ou quais – a causa base da hiponatremia para que ela seja adequadamente conduzida. Situações reversíveis, como a hipovolemia, devem ser elencadas como mais um fator de aumento do sódio, o que implica seguir a velocidade alvo definida para evitar a hipercorreção.

Kallakatta et al.<sup>18</sup> relataram uma ocorrência combinada de mielinólise pontina e extrapontina como mais comum, presente em mais de 50% dos casos, seguida de mielinólise extrapontina exclusiva em 28% e pontina central em 20% dos casos. Neste trabalho, identificamos de maneira similar a predominância da pontina e extrapontina em 41,7%, apenas extrapontina em 32,3% e apenas pontina em 26%.

A principal limitação deste trabalho está relacionada à ausência de uniformidade nos relatos de casos, bem como à ausência de algumas informações relevantes que permitiriam uma melhor análise de fatores relacionados ao desenvolvimento da complicação, como a velocidade precisa de correção da hiponatremia em 24 horas e o manejo dos distúrbios hidroeletrólíticos.

A correção adequada do sódio pode constituir um desafio e, na prática clínica, é importante atentar para as comorbidades e medicações em uso que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de um distúrbio crônico, em que não seja tolerável uma variação brusca da natremia, ou ainda que sejam fatores manipuláveis e impliquem hipercorreção caso não sejam valorizadas. Identificamos que é predominante a desmielinização osmótica em pacientes do sexo feminino, mais jovens, que apresentam hiponatremia grave e correção rápida. Em 10,4% dos casos, mesmo com correção  $< 10 \text{ mEq/L}$  em 24h, houve desmielinização. Assim, é importante identificar os pacientes com maior risco e seguir recomendações de correção mais conservadoras; por isso, reforçamos as recomendações norte-americanas de correção do sódio. Em pacientes de risco maior, o alvo de correção deve estar entre 4 e 6 mEq/L por dia, não devendo ultrapassar 8 mEq/L. Nos demais pacientes, o alvo deve ser de 4 a 8 mEq/L por dia, no máximo de 10 a 12 mEq/L.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

APB participou da concepção do estudo, realizou a revisão bibliográfica, coletou e organizou os dados e redigiu o manuscrito. PNR concebeu e projetou o

estudo, supervisionou a coleta e a análise de dados e revisou o manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Causes and Management of Hyponatremia Ann Pharmacother.* 2003;37(11):1694–702. doi: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D105>. PubMed PMID: 14565794.
- Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):641–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10440917>. PubMed PMID: 29295830.
- Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(6):359–73. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199311000-00001>. PubMed PMID: 8231786.
- Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep.* 2017;3(1):24–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.08.015>. PubMed PMID: 29340311.
- Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis.* 2010;25(1):97–106. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-010-9175-0>. PubMed PMID: 20182780.
- Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(8):1522–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V481522>. PubMed PMID: 8025225.
- Hromanik K. Central pontine myelinolysis. *J Emerg Nurs.* 2010;36(4):324–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2009.09.006>. PubMed PMID: 20624565.
- Souza A. Akinetic-rigid syndrome due to extrapontine and pontine myelinolysis following appropriate correction of hyponatraemia. *J Clin Neurosci.* 2011;18(4):587–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.001>. PubMed PMID: 21273078.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(Suppl 2):i1–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu040>. PubMed PMID: 24569496.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10, Suppl 1):S1–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>. PubMed PMID: 24074529.
- Rana AQ, Rana A, Mohammad S. Can central pontine myelinolysis be prevented through non-rapid serum sodium correction? *Acta Neurol Belg.* 2013;113(3):341–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-012-0141-y>. PubMed PMID: 23065440.
- Omari A, Kormas N, Field M. Delayed onset of central pontine myelinolysis despite appropriate correction of hyponatraemia. *Intern Med J.* 2002;32(5-6):273–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1445-5994.2002.00220.x>. PubMed PMID: 12036229.
- Nelson NR, Tompkins MG, Thompson Bastin ML. Plasma exchange as treatment for osmotic demyelination syndrome: case report and review of current literature. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(6):102663. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2019.10.005>. PubMed PMID: 31759898.
- Susa S, Daimon M, Morita Y, Kitagawa M, Hirata A, Manaka H, et al. Acute intermittent porphyria with central pontine myelinolysis and cortical laminar necrosis. *Neuroradiology.* 1999;41(11):835–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s002340050852>. PubMed PMID: 10602858.
- Chambers S, Donoghue D, Anscomb N, Griffin RA, Dubrey SW. Catastrophic cerebral myelinolysis following extreme hyponatraemia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(2):108–9. doi: <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2018.79.2.108>. PubMed PMID: 29431483.
- Arciero S, Kempf C, Bernard F, Gosselin N. Cognition and functional performance in daily activities before and after pontine and extrapontine myelinolysis: a case study. *Neurocase.* 2012;18(6):496–502. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2011.633528>. PubMed PMID: 22191690.
- Feng XM, Zhao T, Zhou CK, Liu JY. Psychiatric symptoms and limb tremors associated with central pontine myelinolysis: A case of alcoholism without hyponatremia. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):3485–7. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3780>. PubMed PMID: 27882183.
- Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):326–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.201764>. PubMed PMID: 20826870.