



## Severa hiponatremia induzida pela associação de fluoxetina, hidroclorotiazida e captopril em paciente jovem

### Severe hyponatremia induced by the association of fluoxetine, hydrochlorothiazide and captopril in a young patient

Cristiane Rabelo Dias<sup>1</sup>, Eliana Canuto<sup>1</sup>, Luíza Hama Alves<sup>1</sup>, Rogério Camargo Pinheiro Alves<sup>1,2</sup>, Cristiane Bitencourt Dias<sup>1,2</sup>

Dias CR, Canuto E, Alves LH, Alves RCP, Dias CB. Severa hiponatremia induzida pela associação de fluoxetina, hidroclorotiazida e captopril em paciente jovem. Rev Med (São Paulo). 2009 jul.-dez.;88(3/4):203-6.

**RESUMO:** Descrevemos um caso de hiponatremia grave, com um dos níveis séricos de sódio mais baixos da literatura, secundário ao uso de fluoxetina, captopril e hidroclorotiazida. Paciente do sexo feminino, 45 anos, portadora de hipertensão arterial, vinha assintomática em uso de hidroclorotiazida e captopril, quando, a um mês da internação, iniciou-se fluoxetina devido sintomas de depressão. Paciente foi internada por rebaixamento de nível de consciência, com tomografia computadorizada de crânio evidenciando edema cerebral. Análise bioquímica revelou sódio sérico de 97 meq/L. Paciente evoluiu bem após interrupção das medicações e após administração de solução salina a 3%. O mecanismo pelo qual as drogas citadas desencadeiam hiponatremia é variável e não totalmente compreendido. No caso dos diuréticos tiazídicos, alteração na homeostase do sódio e água nos túbulos renais são os principais fatores relacionados a esse distúrbio eletrolítico. Com relação aos antidepressivos, o aumento da produção do hormônio antidiurético é, mais provavelmente, o fator associado à hiponatremia. Os inibidores da ECA também são relacionados à hiponatremia, pois bradicinina e angiotensina seriam estimulantes da liberação do Hormônio Antidiurético. Sendo assim, a equipe médica deve fazer o rastreamento, através de uma avaliação clínica atenta e das pesquisas regulares, das concentrações séricas de sódio nesses pacientes, a fim de detectar precocemente distúrbios eletrolíticos potencialmente fatais.

**DESCRITORES:** Hiponatremia/induzido quimicamente; Vasopressinas. Hidroclorotiazida. Antidepressivos/efeitos adversos; Captopril/efeitos adversos; Fluoxetina/efeitos adversos.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francisco Morato de Oliveira.



## INTRODUÇÃO

Atualmente, a hiponatremia corresponde de 3 a 5% das causas de internação hospitalar<sup>14</sup>, sendo que a hiponatremia provocada por fármacos parece ser uma situação clínica cada vez mais frequente, principalmente com o aumento de associações medicamentosas e polifarmácia<sup>7</sup>. Os medicamentos mais relacionados com a indução de hiponatremia são os diuréticos tiazídicos, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da recaptção de serotonina (IRS) e os inibidores da monoamino oxidase, além dos antiepiléticos como carbamazepina, oxcarbazepina e valproato de sódio<sup>2,6</sup>.

O mecanismo pelo qual as drogas desencadeiam hiponatremia é variável e não totalmente compreendido. No caso dos diuréticos tiazídicos, alteração na homeostase do sódio e água nos túbulos renais são os principais fatores relacionados a esse distúrbio eletrolítico. Com relação aos antidepressivos, o aumento da produção do hormônio antidiurético é, mais provavelmente, o fator associado à hiponatremia<sup>6</sup>.

Os sintomas da hiponatremia são predominantemente neurológicos e atribuídos ao edema cerebral criado a partir de um gradiente osmótico entre fluidos extra e intracelulares. Entretanto, os sintomas estão relacionados a valores muito baixos do sódio plasmático e/ou a rapidez de sua instalação. Dessa forma, muitos pacientes com hiponatremia podem ser assintomáticos<sup>6,7,9,15</sup>.

No caso a ser relatado ressaltamos a ocorrência de sintomas neurológicos frente a um dos níveis séricos de sódio mais baixos da literatura (97 meq/L) em paciente jovem após associação de hidroclorotiazida, captopril e fluoxetina.

### Relato do caso

Paciente de 45 anos, sexo feminino, afro-latino-americana, apresentou episódios intermitentes e toleráveis de dor epigástrica, náuseas e vômitos a 2 dias da internação, não relacionados à alimentação. A 12 horas da internação evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e foi levada ao serviço de emergência do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francisco Morato de Oliveira (HSPE). Tinha antecedente de hipertensão arterial sistêmica, há 2 anos em uso de hidroclorotiazida 25 mg/dia e captopril 25 mg 3 vezes ao dia. A um mês do início dos sintomas, paciente iniciara tratamento para depressão com fluoxetina 20 mg/dia, mantendo os demais remédios para o controle pressórico.

Ao exame físico apresentava-se sonolenta,

sem sinais neurológicos localizatórios, hidratada, corada, com ausculta pulmonar normal, pressão arterial de 140 x 80 mmHg e frequência cardíaca de 65 bpm. Aos exames iniciais chamava atenção sódio sérico de 97 mEq/L; glicose = 112 mg/dL; uréia = 21 mg/dL; creatinina = 0,8 mg/dL; potássio = 3,1 mEq/L e tomografia computadorizada de crânio com edema cerebral difuso.

A paciente foi submetida a reposição de sódio por administração de solução salina a 3% e controle de sódio sérico a cada 4h, além da interrupção de todas as medicações habituais da paciente. Evoluiu, em 24h, com melhora parcial dos sintomas e com sódio sérico de 112 mEq/L. Observou-se melhora de todos os sintomas em conformidade com a melhora dos níveis séricos de sódio.

Durante a internação também foram realizadas dosagens de TSH, T4 livre e cortisol basal, com resultados normais, e anti-HIV negativo. Ao fim da internação, a osmolalidade sérica atingiu 218 mOsmol/Kg e a urinária, 200 mOsmol/Kg.

## DISCUSSÃO

A hiponatremia pode ser classificada em leve e moderada, quando o sódio sérico está entre 126 e 135 meq/L ou grave quando esses valores estão abaixo de 125 meq/L, sendo que esta última corresponde a 1% das internações por hiponatremia e é mais comum em pacientes mais velhos<sup>13</sup>. No caso acima, a paciente apresentou-se com um dos níveis séricos de sódio mais baixos da literatura e, laboratorialmente, caracterizou-se como Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIHAD).

SIHAD é definida como a contínua secreção de HAD mesmo com osmolalidade sérica baixa e volume extracelular expandido<sup>12</sup>. Portanto, os níveis séricos do HAD na SIHAD podem estar normais e, ainda assim, caracterizam SIHAD pois, fisiologicamente, frente a uma osmolalidade sérica baixa, este hormônio deveria estar suprimido<sup>12</sup>. Os critérios diagnósticos para SIHAD são, frente a um paciente com hiponatremia euvolêmica, ter osmolalidade sérica abaixo de 270 mOsmol/Kg, osmolalidade urinária alta em relação à plasmática (maior que 100 mOsmol/Kg) e a exclusão de hipotireoidismo e insuficiência adrenal<sup>6,7,13</sup>. Todos estes critérios estavam presentes na paciente em questão.

O HAD é sintetizado no hipotálamo, estocado no lobo posterior da hipófise e liberado a partir de mudanças da osmolalidade ou do volume sérico<sup>12</sup>. A pituitária libera mais HAD quando o volume e/ou a pressão sanguínea diminuem, e/ou a osmolalidade sérica aumenta<sup>12</sup>. O HAD age em receptores na parede dos vasos sanguíneos (V2) promovendo

vasoconstrição, e em canais de água no túbulo coletor (aquaporinas) promovendo absorção de água livre<sup>12</sup>.

Estudos em animais demonstram que a liberação de Hormônio Antidiurético (HAD) pelo lobo posterior da hipófise é influenciada por serotonina, angiotensina, noradrenalina, acetilcolina, endorfinas e antagonistas da dopamina (como haloperidol e domperidona)<sup>7</sup>. Evidências experimentais demonstraram a presença de serotonina nos neurônios do núcleo supra-óptico do hipotálamo – onde o HAD é sintetizado. Outros estudos evidenciam a participação da serotonina na regulação da liberação HAD<sup>3,8</sup>.

Estudo experimental mostrou que ratos que usaram fluoxetina tiveram hiponatremia secundária ao aumento de absorção de água no túbulo coletor por aumento da expressão de aquaporinas<sup>10</sup>. Esse aumento das aquaporinas poderia ser um efeito direto da fluoxetina ou por ação indireta através de estímulo à produção de HAD, pois esses ratos apresentavam hiponatremia com HAD normal<sup>10</sup>. Portanto, a patogênese da hiponatremia pelos IRS ocorre por aumento da absorção de água livre através das aquaporinas, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.

Em relação à incidência de hiponatremia associada à utilização de IRS (separada por droga farmacêutica), a fluoxetina foi a causa mais comum (75,3%), seguida pela paroxetina (12,4%), sertralina (11,7%) e fluvoxamina (1,5%)<sup>7</sup>. A hiponatremia induzida por antidepressivos pode ocorrer desde o primeiro dia de tratamento até vários meses após o início da terapia medicamentosa. Em média, nota-se o início dentro das 2 a 3 primeiras semanas<sup>7,8,9</sup>. Nas análises

dos estudos mais recentes encontra-se uma relação maior de casos de hiponatremia em pacientes que fazem concomitantemente à terapia com IRS o uso de diuréticos<sup>9</sup>.

Movig et al.<sup>9</sup> mencionam um risco quatro vezes maior para o desenvolvimento de hiponatremia em pacientes em uso de IRS comparados com outros medicamentos antidepressivos. Outro ponto destacado na literatura é a evidência de que os idosos em uso concomitante de IRS e diuréticos têm um risco aumentado de desenvolver hiponatremia em comparação com pacientes em uso de apenas um desses medicamentos<sup>9,11</sup>.

Os diuréticos tiazídicos, por sua vez, são relacionados à hiponatremia por um efeito de aumento da reabsorção de água livre na ausência do HAD e pela manutenção da natriurese<sup>1</sup>.

A hiponatremia secundária ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) poderia ser explicada por alguns possíveis mecanismos. Um deles seria um aumento paradoxal de angiotensina II, compensando o bloqueio do sistema pelo IECA. A angiotensina II estimularia a secreção do HAD e o centro da sede<sup>4</sup>. Além disso, o uso do IECA diminui a reabsorção tubular de sódio<sup>4</sup>. Outro mecanismo seria o aumento de bradicininas com o uso do IECA que estimularia o HAD diretamente ou secundariamente ao efeito de vasodilatação<sup>5</sup>.

Sendo assim, o médico precisa estar ciente da importância do controle periódico dos valores séricos do sódio durante o tratamento desses pacientes, estando sempre atento para as queixas mais comuns (neuropsiquiátricas) como confusão mental, letargia, vômitos; e alterações laboratoriais<sup>9</sup>.

Dias CR, Canuto E, Alves LH, Alves RCP, Dias CB. Severe hyponatremia induced by the association of fluoxetine, hydrochlorothiazide and captopril in a young patient. *Rev Med (São Paulo)*. 2009 jul.-dez.;88(3/4):203-6.

**ABSTRACT:** We describe a case of severe hyponatremia, with some of the lowest levels of sodium in the literature, secondary to the use of fluoxetine, captopril and hydrochlorothiazide. A 45-year-old female patient suffering from arterial hypertension who was being treated with hydrochlorothiazide and captopril was asymptomatic until one month prior to hospitalization when treatment with fluoxetine was initiated due to depressive symptoms. The patient was hospitalized due to a lower level of consciousness. A CT scan of the skull revealed cerebral edema and the biochemical analysis showed serum levels of sodium of 97 mEq/L. The patient presented favorable evolution after the discontinuation of the medication and with the use of 3% hypertonic saline. The mechanism through which drugs promote hyponatremia varies and is not fully understood. In the case of thiazide diuretics the alteration in sodium homeostasis and water in the renal tubes is the principal relation with this electrolyte disturbance. With antidepressants, however, the increased production of antidiuretic hormone is the most probable. ACE inhibitors are also related to hyponatremia, since bradykinin and angiotensin would stimulate the antidiuretic hormone. Therefore, the medical staff should perform the screening through a careful clinical assessment and tests of concentrations of serum levels of sodium in these patients in the early detection of potentially fatal electrolyte disturbances.

**KEY WORDS:** Hyponatremia/chemical induced; Vasopressins; Hydrochlorothiazide; Antidepressive agents/adverse effects; Captopril/adverse effects; Fluoxetine/adverse effects.

## REFERÊNCIAS

1. C zar KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol.* 1999;277:756-60.
2. C a P, Quero J, Rodrigo MD, Bond a A, Ac n P, Aisa O. Hiperonatremia sintom tica secundaria a tratamentos com oxcarbacepina. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006;13(6):395-8.
3. Flores G, Perez-Patrigeon S, Cobos-Ayala C, Vergara J. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy - a case report. *BMC Nephrol.* 2004;5:2.
4. Gonzalez-Martinez H, Gaspard JJ, Espino DV. Hyponatremia due to enalapril in an elderly patient. *Arch Fam Med.* 1993;2:791-3.
5. Izzedine H, Fardet L, Laihay-Vacher V, Dorent R, Petitcherc T, Deray G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor- induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(6):503-7.
6. Liamis G, Milionis H and Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:144-53.
7. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ.* 1996;155:519-27.
8. Matsumoto H. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Intern Med.* 2005;44(3):173-4.
9. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, van den Akker VGA, Hodiament PPG, Goldschmidt HMJ, Egberts ACG. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Clin Pharmacol.* 2002;53:363-9.
10. Moyses ZP, Nakandakori FK and Magaldi AJ. Fluoxetine effect on kidney water reabsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1173-8.
11. Ram rez ML, Mart nez AB, Morell EB, Espinosa LM. Hiperonatremia grave asociada al uso de fluoxetina en el anciano. *Rev Clin Esp.* 2002;202(4):243-6.
12. Rottmann CN. SSRI and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Nurs.* 2007;107:51-8.
13. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol.* 2000;52:667-78.
14. Twardowschy CA, Bertolucci CB, Gracia CM, Brand o MA. Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(1):142-5.
15. Twardowschy CA, Bertolucci CB, Gracia CM. Pontine and extrapontine osmotic myelinolysis after the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3-B):858-64.

Recebido para publica o: 19/06/2009  
Aceito para publica o: 19/08/2009