

SÍNDROME DA SECREÇÃO INADEQUADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO EM PACIENTES COM SÍNDROME PARANEOPLÁSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION IN PATIENTS WITH PARANEOPLASTIC SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW

Francisco Wallace Bezerra Salviano ^{1*}; João Emanuel Braga Amaro Vieira ¹; Cláudio Gleidiston Lima da Silva ²

1. Universidade Federal de Cariri, Medical Student. 2. Universidade Federal de Cariri, Diretor da Faculdade de Medicina de Cariri.

* wallace.bezerra@aluno.ufca.edu.br

Editor Associado: Marcos Aurélio

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) caracteriza-se pela produção ou ação excessiva do hormônio antidiurético (ADH), resultando em hiponatremia persistente e aumento inadequado da osmolaridade urinária. Em pacientes oncológicos, a secreção ectópica de ADH por células tumorais é responsável pela manifestação paraneoplásica da SIADH. **OBJETIVO:** Investigar o perfil epidemiológico e clínico de pacientes com síndrome paraneoplásica que desenvolveram SIADH. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão integrativa de caráter qualitativo, abrangendo o período de janeiro de 2014 a abril de 2024, conforme o protocolo PRISMA, utilizando as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), ScienceDirect e Cochrane Library. Foram incluídos estudos que atendiam aos seguintes critérios de elegibilidade: presença de pelo menos uma combinação dos termos da estratégia de busca no título; idioma inglês; artigos completos disponíveis gratuitamente; abordagem da SIADH como síndrome paraneoplásica e relatos de caso. Excluíram-se resumos, revisões, estudos baseados em modelos animais, anais de congressos, monografias e dissertações. **RESULTADOS:** Entre 77 publicações identificadas, apenas 32 atenderam aos critérios de inclusão. Em relação ao perfil sociodemográfico, os relatos de casos na América do Norte (43,75%) foram mais frequentes. Os pacientes masculinos apresentaram maior prevalência de SIADH (53,12%). A faixa etária média dos pacientes foi de 54,06 ($\pm$ 21,23). No perfil clínico, o neuroblastoma foi o tipo mais prevalente (28,12%). Os níveis séricos médios de sódio foram de 118,03 ($\pm$ 8,25) mEq/L. A osmolalidade urinária apresentou valores entre 266 e 902 mOsm/Kg, com média de 506,34 ($\pm$ 160,48) mOsm/Kg. **CONCLUSÃO:** Conclusão. O estudo ressalta a relevância da SIADH como uma síndrome paraneoplásica, principalmente em homens. O neuroblastoma foi o mais frequentemente associado à condição. Estudos futuros com desenhos metodológicos mais robustos são essenciais para aprofundar a compreensão da SIADH em pacientes com síndrome paraneoplásica.

PALAVRAS-CHAVE: SIADH; Síndrome paraneoplásica; Síndrome de Schwartz-Bartter.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is characterized by the excessive production or action of antidiuretic hormone (ADH), resulting in persistent hyponatremia and inadequate urinary osmolality increase. In oncology patients, the ectopic secretion of ADH by tumor cells is responsible for the paraneoplastic manifestation of SIADH. **OBJECTIVE:** To investigate the epidemiological and clinical profile of patients with paraneoplastic syndrome who developed SIADH. **METHODOLOGY:** A qualitative integrative review was conducted covering the period from January 2014 to April 2024, according to the PRISMA protocol, using the databases PubMed, Virtual Health Library (BVS), ScienceDirect, and Cochrane Library. Studies were included that met the following eligibility criteria: presence of at least one combination of search terms in the title; English language; freely available full-text articles; addressing SIADH as a paraneoplastic syndrome and case reports. Abstracts, reviews, animal studies, conference proceedings, theses, and dissertations were excluded. **RESULTS:** Among the 77 publications identified, only 32 met the inclusion criteria. Regarding sociodemographic profile, case reports from North America (43.75%) were more frequent. Male patients had a higher prevalence of SIADH (53.12%). The average age of the patients was 54.06 (± 21.23). In the clinical profile, neuroblastoma was the most prevalent type (28.12%). The average serum sodium levels were 118.03 (± 8.25) mEq/L. Urinary osmolality ranged between 266 and 902 mOsm/Kg, with a mean of 506.34 (± 160.48) mOsm/Kg. **CONCLUSION:** The study highlights the relevance of SIADH as a paraneoplastic syndrome, particularly in men. Neuroblastoma was the most frequently associated condition. Future studies with more robust methodological designs are essential to deepen the understanding of SIADH in patients with paraneoplastic syndrome.

KEYWORDS: SIADH; Paraneoplastic Syndrome; Schwartz-Bartter Syndrome.

INTRODUÇÃO

A hiponatremia é um desequilíbrio eletrolítico frequente. Esse quadro é caracterizado por uma concentração sérica de sódio abaixo de 135 mmol/L. Clinicamente, a hiponatremia é classificada em três categorias principais, de acordo com o estado de volume extracelular do paciente¹. A hiponatremia afeta entre 30% e 42% dos pacientes hospitalizados². Essa condição é clinicamente relevante devido à sua associação com desfechos mais graves ao longo dos cuidados hospitalares, além de estar relacionada ao aumento dos custos hospitalares e das taxas de readmissão³. A hiponatremia normovolêmica corresponde a cerca de 60% dos casos crônicos, sendo a síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH) a causa mais frequentemente associada¹.

A SIADH foi descrita pela primeira vez por Bartter e Schwartz em 1967⁴ e é caracterizada pela redução na capacidade de excreção de água, o que causa uma hiponatremia dilucional e pode gerar sintomas relacionados ao sistema nervoso central. Essa síndrome está associada a diversas condições médicas, como alterações no sistema nervoso central, doenças pulmonares, síndromes paraneoplásicas e o uso de determinados fármacos⁵. Os critérios diagnósticos para a SIADH incluem sódio sérico inferior a 135 mmol/L, osmolaridade sérica menor que 275 mOsm/kg, concentração urinária inadequada acima de 100 mOsm/kg, ausência de sinais clínicos de hipo ou hipervolemia, sódio urinário superior a 40 mEq/L com ingestão habitual de sal e líquidos⁶.

A SIADH afeta 1% a 2% de todos os pacientes com câncer, ocorrendo devido à produção anormal de hormônio antidiurético e peptídeo natriurético atrial pelas células tumorais. O hormônio antidiurético promove o aumento da reabsorção de água livre, enquanto o peptídeo natriurético atrial apresenta propriedades natriuréticas e antidiuréticas, contribuindo para o desequilíbrio eletrolítico em pacientes com essa condição⁷. Os sintomas da SIADH variam conforme a gravidade e a rapidez com que a hiponatremia se desenvolve. Sintomas leves podem incluir dor de cabeça, fraqueza e dificuldades de memória. Níveis séricos de sódio inferiores a 125 mEq/L, especialmente quando se desenvolvem em menos de 48 horas, podem levar a alterações no estado mental, convulsões, coma, colapso respiratório e até morte. No entanto, quando a hiponatremia se instala de forma mais gradual, complicações neurológicas podem ser menos frequentes⁸.

Em suma, a despeito da prevalência significativa de hiponatremia devido à SIADH, faltam protocolos e algoritmos detalhados para o seu gerenciamento, principalmente naqueles pacientes com síndromes paraneoplásicas⁹. Logo, esta revisão objetiva

apresentar um perfil sociodemográfico e clínico de pacientes com síndrome paraneoplásica que desenvolveram SIADH a fim de contribuir com o manejo dessa condição por profissionais de saúde.

METODOLOGIA

BUSCA LITERÁRIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura para investigar a Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético como uma síndrome paraneoplásica. O processo de revisão foi realizado de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁰. Foi realizada uma pesquisa através das bases de dados do Public Medline (PubMed), da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), do ScienceDirect e da Cochrane Library em abril de 2024 de artigos publicados no período de janeiro de 2014 a abril de 2024. O recorte temporal de janeiro de 2014 a abril de 2024 foi definido com o intuito de garantir a inclusão de estudos recentes e relevantes, refletindo as mudanças mais atuais na abordagem diagnóstica e terapêutica da SIADH no contexto oncológico. Esse intervalo de 10 anos permitiu captar tendências contemporâneas da prática clínica e científica, além de assegurar a atualidade dos dados analisados. A delimitação também considerou a ampliação do acesso a bases de dados internacionais e à literatura científica de livre acesso nesse período. Os descritores, provenientes do Medical Subject Headings (MeSH), foram adotados conforme o protocolo PICO, utilizando para população o termo: "Paraneoplastic Syndrome" e para o desfecho os termos: "Inappropriate ADH Syndrome", "Schwartz-Bartter Syndrome", "SIADH" e "Inappropriate Vasopressin Secretion Syndrome". Esses termos-chave foram usados em combinação usando o operador booleano "AND" e "OR".

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os artigos considerados elegíveis para inclusão seguiram os seguintes critérios: (I) Abordavam a SIADH como uma síndrome paraneoplásica; (II) Artigos completos publicados no período de 2014 a 2024; (III) Artigos escritos em inglês; (IV) Artigos disponibilizados gratuitamente e (V) Artigos do tipo relato de caso.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa todos os artigos que se enquadravam nos critérios: (I) Artigos que não foram classificados como pesquisas originais, ou seja, cartas ao editor, prefácios, comentários, editoriais, resenhas, revisões de literatura e capítulos de livros; (II) Artigos que não relatavam a SIADH como síndrome paraneoplásica e (III) Artigos baseados em modelos animais.

SELEÇÃO DE ESTUDOS

O software RAYYAN® foi empregado para facilitar a organização da leitura e escolha dos artigos pelos pesquisadores participantes. A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na fase 1, dois autores (FW e JE) empregaram um método de síntese narrativa para analisar a literatura, por meio da leitura exploratória dos títulos/resumos de forma independente. Os estudos cujos títulos/resumos atenderam os critérios de elegibilidade foram inicialmente incluídos. Durante essa etapa, foram identificados e excluídos automaticamente os artigos duplicados, totalizando 17 registros repetidos. Essa exclusão visou garantir a unicidade dos estudos analisados e evitar duplicações na síntese dos achados. Na fase 2, a fim de reduzir o risco de viés de estudos individuais, os mesmos autores avaliaram os estudos inteiramente, excluindo aqueles que possuíam informações insuficientes ou destoantes para o relatório final. Os artigos completos foram obtidos por meio do site da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), biblioteca online de acesso restrito mantida pelo Ministério da Educação do Brasil.

Os estudos cujos textos completos atenderam o questionamento norteador deste estudo foram incluídos. Após a realização da busca sistemática utilizando o RAYYAN® nas bases de dados, os artigos escolhidos foram transferidos para o programa Mendeley® para gerenciar as referências. Quaisquer discrepâncias entre os dois revisores que, cegos entre si, examinaram os estudos em busca de possíveis inclusão foram resolvidas por um terceiro revisor (AE). Cabe destacar que não foi realizada uma avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos, uma vez que o escopo da presente revisão integrativa visava explorar o perfil clínico e epidemiológico da SIADH no contexto paraneoplásico a partir de relatos de caso. Reconhece-se que a ausência dessa análise limita a robustez das conclusões, sendo essa uma das limitações do estudo. No entanto, optou-se por preservar a abrangência dos dados, dada a escassez de estudos controlados sobre a temática.

COLETA DE DADOS

Para a coleta dos dados dos artigos incluídos, foi utilizada uma ficha padronizada previamente elaborada pelos pesquisadores. Essa ficha contemplava informações como: autor, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, características clínicas dos pacientes (sexo, idade, tipo de neoplasia), valores laboratoriais (sódio sérico e urinário, osmolalidade urinária), e demais dados relevantes à caracterização da SIADH como síndrome paraneoplásica. A extração foi realizada de forma independente por dois pesquisadores, e divergências foram solucionadas por um terceiro revisor.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta, os dados foram dispostos em uma planilha eletrônica do Microsoft Office Excel®, desenvolvido pela Microsoft Corporation (WA-EUA), e analisados por meio do Programa BioEstat® versão 5.3, desenvolvido pelo Instituto Mamirauá (AM-BR). A análise descritiva das variáveis aconteceu por meio de comparações de médias, medianas, desvio padrão, quartis, frequências e normalidade pelo teste de Shapiro Wilk. Todas as análises estatísticas foram realizadas com nível de significância $\alpha = 0,05$.

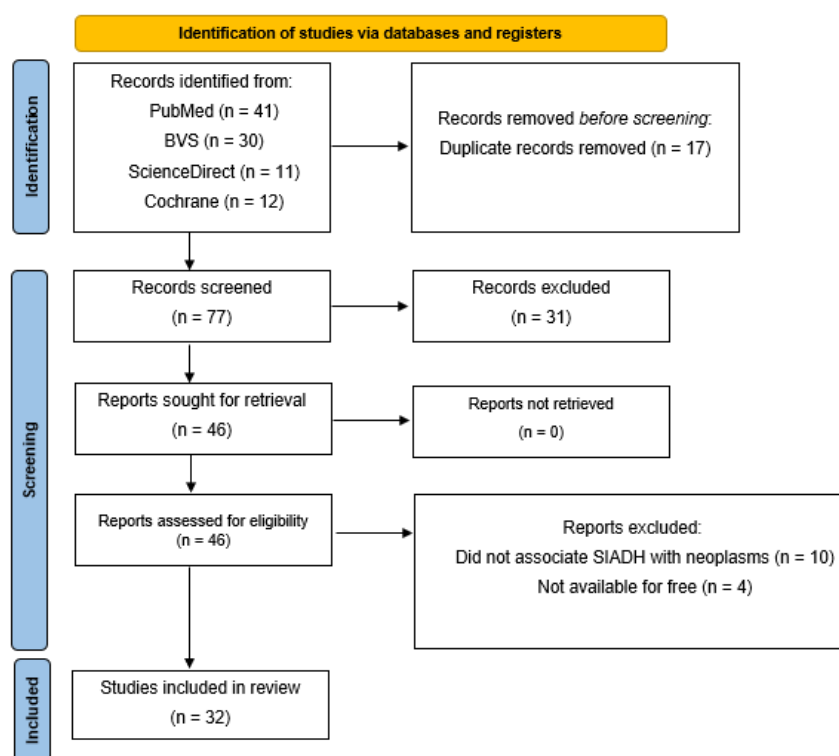
COMPROVAÇÃO DO PARECER ÉTICO

Esta revisão não precisou ser submetida à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, por se tratar de estudo realizado em plataforma aberta para domínio público. A isenção do apuramento ético está respaldada na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e na Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

A pesquisa preliminar rendeu 94 artigos. Após a remoção de 17 duplicados (18,08%), 77 (81,91%) foram registrados em triagem, os quais foram avaliados consoante os critérios de elegibilidade na fase 1. Após a avaliação, 46 (48,93%) artigos foram recuperados e revisados na fase 2. Destes, 10 (10,63%) foram excluídos por não associarem a SIADH à síndrome paraneoplásica e 4 (4,25%) por não estarem disponíveis integralmente gratuitos. Em suma, um total de 32 (34,04%) foram incluídos para análise na revisão integrativa (**Figura 1**).

FIGURA 1. Fluxograma PRISMA dos estudos selecionados para revisão.



Fonte: Autores (2025).

Em síntese, os 32 estudos foram analisados e categorizados com o fito de sintetizar informações referentes à referência, título, ano e local de origem dos relatos de casos (**Tabela 1**). Em relação ao delineamento metodológico dos estudos incluídos, verificou-se que todos os 32 artigos selecionados consistem em relatos de caso clínico (100%). Essa homogeneidade metodológica reflete a predominância desse tipo de estudo na literatura atual sobre a SIADH como síndrome paraneoplásica. Tal característica, embora permita uma descrição clínica detalhada dos casos, limita a generalização dos achados e a força das evidências, aspecto discutido mais adiante como limitação da presente revisão. Em relação à distribuição demográfica dos relatos, constatou-se que a maioria foi proveniente da América do Norte (43,75%; N=14). A frequência de casos na Ásia, Europa e Oceania foram de (34,37%; N=11); (18,75%; N=6) e (3,12%; N=1) respectivamente. No que tange ao ano de publicação dos relatos, verificou-se uma maior frequência tanto em 2023 (15,62%; N=5) quanto em 2018 (15,62%; N=5).

TABELA 1. Triagem demográfica e temporal dos estudos selecionados para revisão

Autor	Título	Ano	País
Samsuddin; Yaacob e Razi	Symptomatic syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone as a rare early presentation of primary thymic carcinoma: a case report	2024	Malásia
Hajjar <i>et al.</i>	Non-metastatic Nephrogenic Hepatic Dysfunction (Stauffer Syndrome) and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) in a Patient With Renal Cell Carcinoma Coinciding With Liposarcoma	2024	EUA
Saffarzadeh <i>et al.</i>	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Release Secondary to Ectopic Olfactory Neuroblastoma: Case Report and Review of Literature	2023	Canadá
Tyre II; Narh-Martey e Tyre	Pre-operative Labs for Left Hemicolectomy Reveals Hyponatremia That Leads to Lung Mass Finding	2023	EUA
Imran <i>et al.</i>	Overcoming Challenges: Doxycycline as an Alternative Treatment for Hyponatremia in Managing Syndrome of Inappropriate Secretion of Anti-diuretic Hormone in Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Case Report	2023	Paquistão
Heiland e Heiland.	Functional Olfactory Neuroblastoma Inducing Symptomatic SIADH.	2023	EUA
Oda <i>et al.</i>	A rare case of concomitant Lambert–Eaton myasthenic syndrome and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with small cell lung carcinoma	2023	Japão
Wong <i>et al.</i>	Unusual presentation of lung carcinoma with pituitary metastasis: a challenging diagnosis and sodium management dilemmas	2022	Malásia
Hemmati e Cassivi	Complete resolution of paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following thymic small-cell carcinoma thoroscopic resection	2022	EUA
Kennedy <i>et al.</i>	Anterior Mediastinal Neuroblastoma Associated with Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: A Morphologic, Immunohistochemical, and Genetic Case Report and Review of the Literature	2022	EUA
Yucel <i>et al.</i>	A Rare Case of Paraneoplastic Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone in Cervical Squamous Cell Carcinoma; A Case Report and Literature Review	2022	EUA
Tudor <i>et al.</i>	Chronic hyponatremia based on maxillary sinus mass	2021	Croácia

Kosuda <i>et al.</i>	Long-term Survival of a Patient with Small Cell Lung Cancer Secreting ADH and ACTH Simultaneously, Following the Prolonged Use of Amrubicin	2020	Japão
Cenk <i>et al.</i>	Intravascular lymphoma presenting with paraneoplastic syndrome.	2020	Turquia
Patil <i>et al.</i>	Guillain-Barre Syndrome and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) Secretion as Paraneoplastic Syndromes in Splenic Marginal B-cell Non-Hodgkins Lymphoma: A Rare Presentation.	2020	EUA
Miyashita <i>et al.</i>	A case of ALK-rearranged lung adenocarcinoma associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone	2020	Japão
Nianty <i>et al.</i>	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy - a geriatric experience: a case report	2019	Malásia
Stoll; Tomkovich e Howells	Small cell carcinoma of the bladder presenting with paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone	2019	EUA
Wong <i>et al.</i>	Isolated primary maxillary sinus esthesioneuroblastoma presenting as idiopathic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.	2019	Austrália
Nikoomanesh <i>et al.</i>	Paraneoplastic syndrome as the presentation of limited stage small cell carcinoma	2018	EUA
Agrawal <i>et al.</i>	Exercises in Clinical Reasoning: Take a Time-Out and Reflect.	2018	EUA
Rasool <i>et al.</i>	Esthesioneuroblastoma Isolated to the Maxillary Sinus Antrum Presenting as SIADH: A Case Report	2018	Canadá
Agarwal e Soe	Beyond the Dual Paraneoplastic Syndromes of Small-Cell Lung Cancer with ADH and ACTH Secretion: A Case Report with Literature Review and Future Implications	2018	EUA
Fosbøl <i>et al.</i>	An Uncommon Case of Pediatric Esthesioneuroblastoma Presenting as SIADH: 18F-FDG PET/CT in Staging and Post-Therapeutic Assessment	2018	Dinamarca
Iyer <i>et al.</i>	Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) as an initial presenting sign of non small cell lung cancer-case report and literature review	2017	EUA
Kwon <i>et al.</i>	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following irinotecan-cisplatin administration as a treatment for recurrent ovarian clear cell carcinoma	2017	Coréia do Sul
Howard Deveau	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with rectal small cell neuroendocrine carcinoma: a case report.	2017	Inglaterra
Parrilla	Idiopathic SIADH in young patients: don't forget the nose.	2017	Itália
Aramburu-Bodas <i>et al.</i>	Resistant Hyponatremia Secondary to the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Thymic Neuroblastoma	2016	Espanha
D'Adda <i>et al.</i>	Rhabdomyolysis in hyponatremia and paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuresis	2015	Itália

Kuriakose <i>et al.</i>	Neuroendocrine carcinoma of the cervix presenting as intractable hyponatremic seizures due to paraneoplastic SIADH-a rare case report and brief review of the literature	2014	Índia
Hwang <i>et al.</i>	Inappropriate antidiuretic hormone syndrome presenting as ectopic antidiuretic hormone-secreting gastric adenocarcinoma: a case report.	2014	Coréia do Sul

Além disso, as características sociais, como sexo e idade dos pacientes, e clínicas, como tipo de câncer; sódio sérico e urinário; ADH sérico e osmolalidade urinária foram descritas e tabuladas (**Tabela 2**). Desse modo, averiguou-se que a maioria dos pacientes foram do sexo masculino (53,12%; N=17). No que tange à idade, observou-se uma faixa etária entre 11 e 85 anos com uma distribuição normal ($p=0,0838$). A média de idade foi de 54,06 ($\pm 21,23$), enquanto a mediana foi de 57,5 com o 1º quartil de 39,5 e o 3º quartil de 67,75.

TABELA 2. Perfil social e clínico dos pacientes relatados nos estudos selecionados.

Autor	Sexo	Idade	Câncer	Sódio sérico (mEq/L)	ADH sérico (pg/mL)	Sódio urinário (mEq/L)	Osmolalidade urinária (mOsm/kg)
Samsuddin <i>et al.</i>	Masculino	67	CCT	-	-	-	-
Hajjar <i>et al.</i>	Masculino	76	CCR	129	-	-	-
Saffarzadeh <i>et al.</i>	Feminino	22	NB	117	-	-	-
Tyre II <i>et al.</i>	Masculino	58	CPPC	120	-	121	662
Imran <i>et al.</i>	Masculino	57	CPPC	111	-	73	497
Heiland <i>et al.</i>	Masculino	35	NB	119	-	-	-
Oda <i>et al.</i>	Masculino	66	CPPC	130	0,5	70	532
Wong <i>et al.</i>	Feminino	53	AP	118	-	247	627
Hemmati <i>et al.</i>	Feminino	41	CCT	110	-	-	-
Kennedy <i>et al.</i>	Masculino	83	NB	-	-	-	-
Yucel <i>et al.</i>	Feminino	84	CEC	127	-	74	357
Tudor <i>et al.</i>	Feminino	11	NB	128	-	234	902
Kosuda <i>et al.</i>	Feminino	70	CPPC	129	1	174	633
Cenk <i>et al.</i>	Masculino	50	LNH	-	-	-	-
Patil <i>et al.</i>	Feminino	85	LNH	127	-	-	280
Miyashita <i>et al.</i>	Masculino	60	AP	98,7	3,6	50,7	550
Nianty <i>et al.</i>	Masculino	74	CCR	119	-	-	473
Stoll <i>et al.</i>	Masculino	81	CPCB	118	-	89	404
Wong <i>et al.</i>	Feminino	17	NB	111	-	-	-
Nikoomanesh <i>et al.</i>	Masculino	64	CPPC	110	15	126	579
Agrawal <i>et al.</i>	Masculino	57	CPPC	130	-	61	465

Rasool <i>et al.</i>	Feminino	28	NB	118	-	-	810
Agarwal <i>et al.</i>	Feminino	55	CPPC	126	-	45	274
Fosbøl <i>et al.</i>	Feminino	17	NB	110	-	93	406
Iyer <i>et al.</i>	Masculino	70	CPPC	126	-	-	626
Kwon <i>et al.</i>	Feminino	45	CCCO	119	-	-	473
Howard <i>et al.</i>	Masculino	67	CNR	118	-	73	432
Parrilla	Masculino	31	NB	111	-	58	266
Aramburu-Bodas <i>et al.</i>	Feminino	67	NB	112	1,2	88	562
D'Adda <i>et al.</i>	Feminino	26	CNPCCU	107	-	-	475
Kuriakose <i>et al.</i>	Feminino	50	CNPCCU	116	-	70	360
Hwang <i>et al.</i>	Masculino	63	AG	109	11,18	52,4	-

Legenda: CPT (Carcinoma Primário do Timo); CCR (Carcinoma de Células Renais); NB (Neuroblastoma); CPPC (Câncer de Pulmão de Pequenas Células); AP (Adenocarcinoma Pulmonar); CEC (Carcinoma Espinocelular do Colo do Útero); CPCB (Carcinoma de Pequenas Células da Bexiga); CNPCCU (Carcinoma Neuroendócrino de Pequenas Células do Colo do Útero); LNH (Linfoma Não-Hodgkin); CCCO (Carcinoma de Células Claras do Ovário); CNR (Carcinoma Neuroendócrino Retal); AG (Adenocarcinoma Gástrico).

O tipo de neoplasia mais prevalente entre os pacientes descritos nos relatos foi o Neuroblastoma, com uma frequência de 28,12% (N=9), enquanto o Câncer de Pulmão de Pequenas Células apresentou uma porcentagem de 25% (N=8). Outrossim, constatou-se que o Carcinoma Primário do Timo; Carcinoma de Células Renais; Adenocarcinoma Pulmonar; Linfoma Não-Hodgkin e Carcinoma Neuroendócrino de Pequenas Células do Colo do Útero tiveram uma frequência de 6,25% (N=2) para cada tipo. Por sua vez, o Carcinoma Espinocelular do Colo do Útero; Carcinoma de Pequenas Células da Bexiga; Carcinoma de Células Claras do Ovário; Carcinoma Neuroendócrino Retal e Adenocarcinoma Gástrico apresentaram uma porcentagem de 3,12% (N=1) para cada tipo.

Em relação à natremia dos pacientes, notou-se que esta variou de 98 a 130 mEq/L (valor de referência: 135 a 145 mEq/L) ¹¹, com uma distribuição não normal ($p=0,0095$) e média de 118,03 mEq/L ($\pm 8,25$). A mediana do sódio sérico foi de 118 mEq/L, com 1º quartil de 111 mEq/L e o 3º quartil de 126 mEq/L. A natriúria variou entre 45 a 247 mEq/L (valor de referência: 40 a 220 mEq/L) ¹², também com uma distribuição não normal ($p=0,009$) e média de 99,98 mEq/L ($\pm 60,15$). A mediana do sódio urinário foi de 73,5 mEq/L, com 1º quartil de 63,25 mEq/L e o 3º quartil de 114 mEq/L. Por sua vez, a osmolalidade urinária variou entre 266 a 902 mOsm/kg (valor de referência: 50 a 1200 mOsm/kg) ¹³, com uma distribuição normal ($p=0,4334$) e média de 506,34 mOsm/kg ($\pm 160,48$). A mediana da osmolalidade urinária foi de 475 mOsm/kg, com o 1º quartil de 405 mOsm/kg e o 3º quartil de 602,5 mOsm/kg (**Tabela 3**).

TABELA 3. Análise descritiva dos dados clínicos relatados nos estudos selecionados

Exame Laboratorial	Intervalo	Média (DP)	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
Sódio sérico (mEq/L)	98 – 130	118,03 ($\pm 8,25$)	118	111	126

Sódio urinário (mEq/L)	45 – 247	99,98 ($\pm$ 60,15)	73,5	63,25	114
Osmolalidade urinária (mOsm/kg)	266 – 902	506,34 ($\pm$ 160,48)	475	405	602,5

DISCUSSÃO

Este estudo buscou identificar um perfil sociodemográfico e clínico de síndrome da secreção inapropriado do hormônio antidiurético em pacientes com síndrome paraneoplásica. As síndromes paraneoplásicas são condições raras que apresentam variações em suas manifestações clínicas, sendo, em essência, uma resposta imunológica anômala a tumores ou malignidades, ou ainda resultado da produção excessiva de um hormônio. Essas síndromes estão frequentemente associadas a cânceres de pulmão, ovário, linfomas e mama [14](#). A ocorrência de síndromes paraneoplásicas está intimamente associada ao tamanho do tumor. Um estudo revelou que 72% dos pacientes com algum tipo de síndrome paraneoplásica apresentavam doença avançada no momento do diagnóstico [15](#). Nos casos relatados, os valores de osmolalidade urinária, sódio urinário e sérico e hormônio antidiurético, associados à ausência de uso de diuréticos e à função tireoidiana e adrenal dentro da normalidade, atenderam aos critérios diagnósticos para a síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH) [16](#).

A análise dos dados revelou uma predominância de pacientes do sexo masculino com idade média de 54 anos, o que está em consonância com estudos anteriores que apontam maior prevalência da SIADH em indivíduos do sexo masculino em determinados contextos oncológicos, especialmente em casos de carcinoma de pequenas células do pulmão [8,9](#). Essa prevalência pode estar relacionada à maior incidência de neoplasias associadas à SIADH nesse grupo, embora não se possa descartar a influência de fatores de acesso ao diagnóstico ou viés de publicação. A variação da osmolalidade urinária observada nos estudos (266 a 902 mOsm/kg) reforça a complexidade do manejo clínico da SIADH, uma vez que a intensidade da secreção inadequada do ADH pode variar amplamente conforme a etiologia paraneoplásica subjacente [3](#). Essa heterogeneidade dos parâmetros laboratoriais destaca a importância de uma abordagem individualizada no diagnóstico e tratamento da SIADH.

O Neuroblastoma e o Câncer de Pulmão de Pequenas Células foram as neoplasias que mais resultaram em SIADH neste estudo. Do ponto de vista clínico, a SIADH paraneoplásica é mais comumente associada ao carcinoma de pequenas células, especialmente de origem pulmonar, enquanto o neuroblastoma geralmente se manifesta com a síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia, síndrome de Kerner-Morrison ou síndrome de Horner como fenômenos paraneoplásicos. Além disso, a SIADH também é frequentemente observada em casos de neuroblastoma olfatório [17](#). A incidência de SIADH em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) varia entre 7% e 16%, considerando que a hiponatremia é amplamente reconhecida como um fator prognóstico e preditivo em pacientes oncológicos, com impacto negativo no estado funcional e na duração da hospitalização, torna-se essencial identificar e tratar adequadamente a SIADH de origem paraneoplásica [16](#).

O tratamento inicial da SIADH paraneoplásica envolve a estabilização dos níveis de sódio, geralmente por meio da restrição de fluidos. A correção rápida com solução salina hipertônica ou agonistas de vasopressina deve ser utilizada apenas em casos sintomáticos e/ou graves. A terapia definitiva para a SIADH paraneoplásica deve focar no tratamento da malignidade subjacente, o que pode levar a remissões duradouras em alguns casos selecionados [18](#). Na ausência dessa abordagem, terapias farmacológicas como ureia oral, demeclociclina, lítio e diuréticos de alça têm sido consideradas. O tolvaptan, um antagonista do receptor de vasopressina, é um novo medicamento no tratamento da SIADH, mas seu uso clínico ainda é restrito devido aos altos custos e ao risco potencial de hipercorreção [19](#).

Esta revisão integrativa apresentou algumas limitações. Primeiramente, a disponibilidade e a qualidade dos estudos incluídos, o que impactou a robustez das conclusões. A totalidade dos estudos incluídos na presente revisão corresponde a relatos de caso clínico, o que representa uma importante limitação metodológica. Embora esse tipo de estudo contribua para a caracterização clínica detalhada de manifestações raras, como a SIADH paraneoplásica, ele não permite estabelecer relações causais ou estimar prevalências populacionais. Além disso, a maioria dos relatos carece de descrição padronizada de parâmetros laboratoriais e de acompanhamento longitudinal dos pacientes, o que reduz a possibilidade de comparações mais robustas. A ausência de avaliação sistemática da qualidade metodológica dos relatos também limita a validade interna desta revisão, uma vez que não foi possível aplicar instrumentos como o CARE checklist ou critérios específicos de qualidade para relatos de caso [20,21](#).

Os achados desta revisão evidenciam a escassez de estudos com delineamentos mais robustos e maior nível de evidência sobre a SIADH como manifestação paraneoplásica. A predominância de relatos isolados de caso e a ausência de ensaios clínicos,

estudos prospectivos ou séries de casos maiores dificultam a formulação de recomendações clínicas baseadas em evidência. Torna-se urgente o desenvolvimento de pesquisas multicêntricas e prospectivas que investiguem a fisiopatologia, o diagnóstico diferencial e o impacto terapêutico da SIADH em diferentes tipos de neoplasias. Além disso, a padronização de critérios diagnósticos e terapêuticos deve ser um dos focos das investigações futuras, com vistas à elaboração de diretrizes clínicas aplicáveis na prática oncológica e nefrológica [22,23](#).

CONCLUSÃO

O estudo identificou que a maioria dos relatos de SIADH em pacientes com síndrome paraneoplásica ocorreu na América do Norte. O Neuroblastoma e o Câncer de Pulmão de Pequenas Células foram os tipos de tumores que mais resultaram em SIADH. Além disso, constatou-se a maioria dos pacientes eram do sexo masculino com idade média de 54 anos. Este estudo também contribuiu ao destacar valores médios para dados clínicos laboratoriais dos pacientes, como sódio sérico e única e osmolalidade urinária. A descrição detalhada dos perfis clínicos e laboratoriais dos casos identificados fornece subsídios importantes para o diagnóstico diferencial e o manejo clínico dessa condição, auxiliando profissionais da oncologia, nefrologia e clínica médica. No entanto, a predominância de relatos de caso destaca a necessidade de estudos com maior nível de evidência. Estudos futuros devem explorar delineamentos observacionais prospectivos e ensaios clínicos que permitam investigar, de forma sistematizada, a fisiopatologia da SIADH em diferentes neoplasias, avaliar estratégias terapêuticas padronizadas e mensurar os impactos da correção da hiponatremia na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores

REFERÊNCIAS

1. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(11):1495–1499. doi:10.1016/s1357-2725(03)00139-0.
2. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337(1-2):169–172. doi:10.1016/j.cccn.2003.08.001.
3. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, *et al.* Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med.* 2016;129(5):537.e9–537.e23. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.005.
4. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42(5):790–806. doi:10.1016/0002-9343(67)90096-4.
5. Kwon DY, Han GH, Ulak R, Ki KD, Lee JM, Lee SK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following irinotecan-cisplatin administration as a treatment for recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(1):115–117. doi:10.5468/ogs.2017.60.1.115.
6. Fernández Miró M, Marin Arguedas S, Ferrer Rusalleda L. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with a SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Clin (Barc).* 2021;156(4):195–196. doi:10.1016/j.medcli.2020.10.003.
7. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838–854. doi:10.4065/mcp.2010.0099.
8. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2064–2072. doi:10.1056/NEJMcp066837.

9. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, *et al.* Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary Spanish algorithm. *Nefrologia*. 2014;34(4):439–50. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12220.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;88:105906.
11. Lewis JL. Equilíbrio de água e sódio. Available at: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/metabolismo-de-l%C3%ADquidos/equil%C3%ADbrio-de-%C3%A1gua-e-s%C3%B3dio>>. Accessed January 8, 2025.
12. Mir F. Urine sodium: reference range, interpretation, collection and panels. Available at: <<https://emedicine.medscape.com/article/2088449-overview?form=fpf>>. Accessed January 8, 2025.
13. Wilczynski C. Urine osmolality: reference range, interpretation, collection and panels. Available at: <<https://emedicine.medscape.com/article/2088250-overview?form=fpf>>. Accessed January 8, 2025.
14. Yucel D, Mekheal E, Kania B, Aron P, Kapoor A, Tailor RP, *et al.* A rare case of paraneoplastic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in cervical squamous cell carcinoma: a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(5):119–123. doi:10.55729/2000-9666.1109.
15. Agarwal KA, Soe MH. Beyond the dual paraneoplastic syndromes of small-cell lung cancer with ADH and ACTH secretion: a case report with literature review and future implications. *Case Rep Oncol Med*. 2018;2018:4038397. doi:10.1155/2018/4038397.
16. Oda Y, Tsubouchi H, Ishii N, Kitamura A, Moriyama E, Mitsutome E, *et al.* A rare case of concomitant Lambert-Eaton myasthenic syndrome and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with small cell lung carcinoma. *Respir Med Case Rep*. 2023;46:101930. doi:10.1016/j.rmcr.2023.101930.
17. Kennedy GT, Sande CM, Surrey LF, Azari FS, Deshpande C, Singhal S. Anterior mediastinal neuroblastoma associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a morphologic, immunohistochemical, and genetic case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2022;30(6):689–696. doi:10.1177/10668969221080061.
18. Stoll K, Tomkovich A, Howells J. Small cell carcinoma of the bladder presenting with paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e232128. doi:10.1136/bcr-2019-232128.
19. Nyanti L, Samsudin A, Tiong IK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy - a geriatric experience: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):188. doi:10.1186/s13256-019-2122-8.
20. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):46–51. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.003.
21. Murad MH. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125–7. doi:10.1136/ebmed-2016-110401.
22. Goldsmith SR, Funk AD. Current approaches to the treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(5):469–76. doi:10.1097/MNH.0000000000000158.
23. 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–i39. doi:10.1093/ndt/gfu040.