

P2836

^

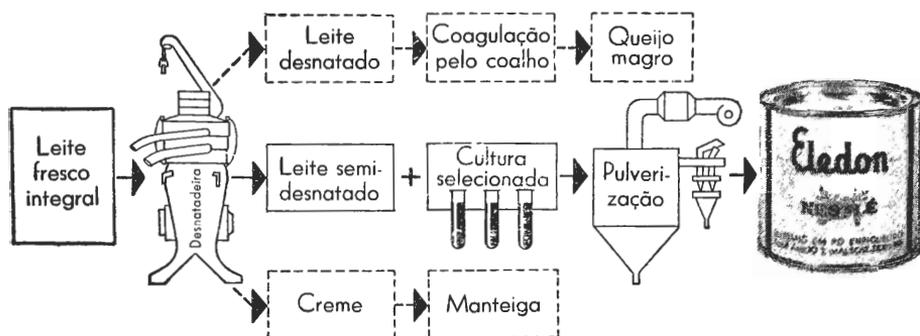
Seção de Encadernação  
Fac. de Medicina  
da  
Univ. de S Paulo



Vol. 47

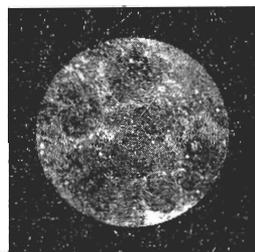
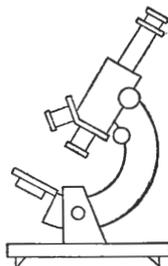
# LEITELHO EM PÓ ELEDON

Um alimento medicamentoso que sempre  
deu provas de alta eficácia

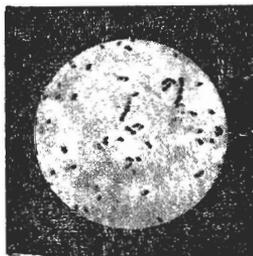


Indicado na realimentação e  
como auxiliar dietético  
nos casos de

- DISPEPSIAS
- DIARRÉIAS
- DISENTERIAS
- TOXICOSES
- DISTROFIAS
- ATROFIAS
- HIPOTREPSIA
- ENTEROCOLITES
- CÓLERA INFANTIL
- ANOREXIA
- DOENÇA CELÍACA
- PILOROESPASMO
- ECZEMAS



Coágulo de Caseína (ELEDON  
preparado com mucilagem de  
amido). As partículas não aderem umas às outras o que facilita a circulação do suco gástrico.  
(480 X)



Cultura pura de estreptococos  
lácticos utilizados na acidifi-  
cação do ELEDON.

**NESTLÉ**

## SUMÁRIO

*Metabolismo de água e sódio*

ÁLVARO OSCAR CAMPANA e DAHIR RAMOS DE ANDRADE

Considerações fisiológicas .....	109
Propedêutica laboratorial .....	125
Depleção de água .....	128
Depleção de sódio e água .....	135
Alterações do líquido intracelular .....	151
Hiponatremia .....	154

*Edema: Fisiopatologia e Tratamento*

DAHIR RAMOS DE ANDRADE e ÁLVARO OSCAR CAMPANA

Introdução .....	161
Aspectos da anatomia e fisiologia do rim normal .....	162
Fatores relacionados com a retenção de sódio e água .....	165
Fatores relacionados com a reabsorção de água .....	169
Aspectos particulares .....	171
Tratamento .....	175

*Problems in the development and use of oral poliovirus vaccine* .....

ALBERT B. SABIN

182

*Inquérito sorológico sobre leptospiroses realizado no Vale do Cariri, Estado do Ceará, pela III Bandeira Científica do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* .....

190

*Serological survey on leptospirosis at Cariri, Ceará, Brazil*

RAYMUNDO MARTINS CASTRO, MARCELLO O. ÁLVARES CORRÊA (orientadores), ALFREDO C. SOEIRO, ÁLVARO DE F. MACHADO FILHO, ANTONIO C. DE CAMPOS, BOANERGES S. MASSA, CARLOS G. DE ARAUJO, CLEMENTE I. R. DE ALMEIDA, HELOISA A. LOTUFO, HENRIQUE KLAJNER, JOÃO GONÇALVES, JOSÉ CARNEIRO NETO, JOSÉ E. C. MARTINS, JOSÉ E. S. DUARTE, LAERTE DE OLIVEIRA, MARIA PELELLA, MÁRIO S. NÓBREGA, NUVARTE SETIAN, PEDRO M. ATAB FILHO, REINALDO S. CORRÊA e THOMAZ R. DE ALMEIDA (estudantes), VAIL NATALE (colaborador nos trabalhos de laboratório).

Resumo analítico (Analytical abstract) .....

196

*Notícias e Comentários* .....

193

# PAPAVERINA HOUDÉ

## RIGOROSA DOSAGEM

Grânulos — 0,04 g	Ampolas — 0,05 g
Comprimidos — 0,10 g	" — 0,10 g
" — 0,25 g	" — 0,20 g

### LABORATÓRIOS PIERRE-DOCTA S/A.

RIO — Caixa Postal, 489

S. PAULO — Caixa Postal, 606

Telefone 52-1556

Telefone 36-5111



# EMULVIT\*

EMULSÃO DE VITAMINAS

Frasco com 200 cm<sup>3</sup>

*Cada colher-medida (5 cm<sup>3</sup>) contém:*

vitamina A 4.000 U. I.; vitamina D 400 U. I.;  
vitamina B<sub>1</sub> 4 mg; vitamina B<sub>2</sub> 1,5 mg;  
vitamina B<sub>6</sub> 0,6 mg; vitamina B<sub>12</sub> 0,5 mcg;  
vitamina C 25 mg;  
pantenol 0,2 mg; niacinamida 10 mg.



**Instituto Pinheiros, Produtos Terapêuticos S.A.**

\* mediante concessão de Collett & Co. A/S., Noruega.

---

## METABOLISMO DE AGUA E SÓDIO

ÁLVARO OSCAR CAMPANA

DAHIR RAMOS DE ANDRADE

### CONSIDERAÇÕES FISIOLÓGICAS

*Solução* pode ser definida como sistema composto de duas ou mais espécies moleculares. *Solvente* é o componente do sistema presente em maior quantidade; *soluto*, aquêle em menor quantidade.

*Electrólito* é substância que, quando dissolvida em água, produz meio condutor, isto é, cria solução com partículas dissociadas, carregadas com cargas elétricas positivas e negativas.

A partícula positiva ou negativamente carregada de um electrólito em solução denomina-se *ion*. *Anion* é o íon carregado negativamente. Exs.:  $\text{Cl}^-$  (cloro),  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonato). *Cation* é o íon carregado positivamente. Exs.:  $\text{H}^+$  (hidrogênio),  $\text{Na}^+$  (sódio),  $\text{K}^+$  (potássio).

A quantidade de qualquer íon que pode substituir ou combinar-se com um átomo de hidrogênio corresponde a um equivalente. O miliequivalente é a milésima parte dessa unidade.

É interessante usar-se miliequivalente (mEq) ao invés de grama ou miligrama. Soluções são eletricamente neutras, isto é, em uma solução, cada íon positivamente carregado é contrabalançado por íon carregado negativamente, de tal modo que a soma das cargas elétricas dos cátions seja igual à dos ânions. Assim, o número de mEq de cátions é igual ao número de mEq de ânions. Como exemplo, há, em 1 litro de sêro humano, cêrca de 150 mEq de cátions e 150 mEq de ânions. Quando se expressa a concentração dessas substâncias em miligramas por unidade de volume, essa correspondência deixa de existir. Assim, há, no sêro, cêrca de 350 mg% de cátions e 7500 mg% de ânions. Tais substâncias não reagem umas com as outras pêso a pêso, mas mEq a mEq. Deve-se, pois, preferir o uso dessa unidade ao de grama ou miligrama.

Substâncias que, quando em solução, não se dissociam ou, se o fazem, são anfóteras, são chamadas *crystalóides*. Exs.: glicose, uréia.

Colóides do sêro são constituídos principalmente por proteínas. Estando o pH dos líquidos do corpo afastado do ponto isoeletrico das proteínas, estas são carregadas negativamente.

Noções sobre osmolaridade<sup>74</sup> — Quando duas soluções aquosas estão separadas por membrana semipermeável, moléculas de água movem-se de uma solução para outra. Se o mesmo número de moléculas passa, em cada sentido, na unidade de tempo, não haverá alteração dos volumes de uma e outra das soluções. O movimento das moléculas de água constitui o *potencial químico* da água. Quando se adicionam solutos à água, seu potencial químico se reduz; a redução é proporcional à concentração dos solutos na solução aquosa. Se duas soluções com potenciais químicos diferentes estiverem separadas por membrana semipermeável, maior número de moléculas de água passa da solução com potencial químico maior para a de potencial químico menor, até haver equilíbrio. O resultado é o ganho de volume da solução que tem potencial químico menor. Pressão osmótica é a pressão hidrostática que deve ser aplicada à solução para impedir o movimento do solvente para dentro dela através da membrana semipermeável. A pressão osmótica de uma solução depende do número de partículas do soluto por unidade de volume da solução. Um mol de uma substância exerce pressão osmótica de um osmol. O milimol, que é a milésima parte do mol, exerce pressão de um miliosmol (mOsm).

A osmolaridade de uma solução — isto é, a pressão osmótica total de uma solução — é expressa em miliosmóis por litro. Quando se quer referir à concentração de solutos por unidade de massa de solvente (mOsm/kg) usa-se o termo *osmolalidade*. Os métodos laboratoriais para verificação de concentração de solutos por queda do ponto de congelação medem osmolalidade e não osmolaridade. As células do corpo respondem, também, à osmolalidade e não à osmolaridade do meio interno.

A pressão osmótica exercida por electrólitos depende do número de partículas e não do número de cargas ou da valência. Um milimol de íon monovalente, divalente ou trivalente exerce pressão osmótica de um miliosmol. Tratando-se de sal completamente ionizado, cada íon exerce pressão osmótica separadamente. Exemplo: um milimol de NaCl exerce pressão osmótica de 2 mOsm.

Os cristalóides também exercem pressão osmótica de acordo com a sua concentração molar: um milimol de uréia exerce pressão osmótica de um miliosmol.

Pressão osmótica efetiva<sup>74</sup> — Considerem-se dois meios ocupados por soluções I e II, separados por membrana *a* que é permeável à água. No meio I há a substância S, para a qual a membrana é impermeável. No meio II há, dissolvida, a substância S', para a qual a membrana também é impermeável (fig. 1). Pode-se imaginar o estágio inicial em

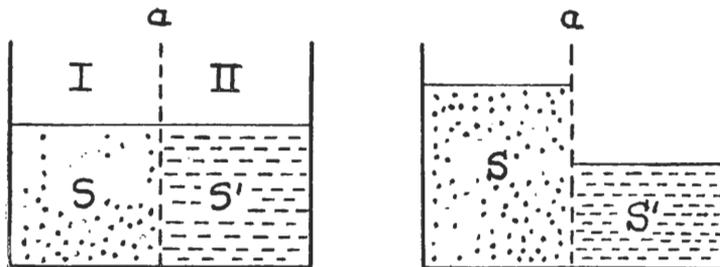


Figura 1

que há equilíbrio osmótico entre os dois meios isto é, mesmo número de moléculas de água passa de uma solução para outra. Supondo, porém, que a concentração de S no meio I aumente, o potencial químico da água em I diminui em relação a II. Há, assim, passagem de água de II para I, até haver novo equilíbrio. Esse deslocamento de água ocorreu graças ao aumento da pressão osmótica em I. Tendo o aumento da pressão osmótica sido eficiente em promover deslocamento de água, a esse tipo de pressão osmótica chama-se pressão osmótica efetiva.

Suponha-se, agora, uma substância S" para a qual a membrana *a* é permeável. Quando S" for adicionada a qualquer dos meios, I ou II, ela se difunde livremente através dos meios, de tal modo a não alterar a pressão osmótica efetiva, embora altere a pressão osmótica total das duas soluções I e II.

*Água total do corpo*<sup>16</sup> — O volume da água total do corpo é avaliado com maior precisão pelo volume de distribuição da água marcada com deutério (D<sub>2</sub>O) ou trítio (THO). A determinação do volume pela antipirina fornece certo erro, porque ela é metabolizada mais ou menos rapidamente. A água total, no adulto, corresponde a 45-60% do peso do corpo de acordo com os métodos citados.

Há variações de acordo com o sexo e idade do indivíduo. O volume de água decresce progressivamente com a idade; é maior no sexo masculino a partir da puberdade.

Tabela 1 — VALORES MÉDIOS PARA ÁGUA TOTAL DO CORPO. OS VALORES SÃO EXPRESSOS EM % DO PÊSO DO CORPO. MÉTODOS USADOS: ÓXIDO DE DEUTÉRIO, ANTIPIRINA E ÓXIDO DE TRÍTIO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN<sup>16</sup>

<i>Idade</i>	<i>Homens e Mulheres</i>	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>
0 — 1 mês	75,7	—	—
1 — 12 meses	64,5	—	—
1 — 10 anos	61,7	—	—
10 — 16 anos	—	58,9	57,3
17 — 39 anos	—	60,6	50,2
40 — 59 anos	—	54,7	46,7
60 em diante	—	51,5	45,5

A diferença entre os sexos, a partir da puberdade, relaciona-se com a diferença do conteúdo de gordura do corpo, as mulheres tendo maior quantidade de gordura que os homens. Gordura neutra tem pouca água e, por essa razão, os obesos têm menor volume de água em relação ao seu peso que os indivíduos magros.

A água total do corpo distribui-se por dois compartimentos: extracelular e intracelular. Os métodos para medida do volume de água do compartimento extracelular não são totalmente satisfatórios, mas dão informações bastante úteis a seu respeito. O volume da água do compartimento intracelular é obtido pela diferença entre o volume da água total e o volume da água extracelular.

Os métodos para medida da água extracelular constam da introdução, no corpo, de substâncias que, teòricamente, se distribuem homogêneamente e apenas no compartimento extracelular, não sendo metabolizadas nem sintetizadas no organismo. Verifica-se a sua diluição após certo tempo, calculando-se, então, o volume em que se distribuíram. Inulina, sucrose, manitol, tiossulfato, sulfato, brometo, tiocianato têm sido usados, assim como o cloro e sódio radioativos ( $\text{Cl}^{36}$  e  $\text{Na}^{24}$ ). Alguns dêsses métodos fornecem valores mais altos para o volume em que se distribuíram; outros, menores. Durante algum tempo, considerou-se que a inulina e a sucrose mediam, realmente, o volume da água extracelular porque forneciam valores mais baixos (16% do pêso do corpo). Nessas condições, quantidades apreciáveis de sódio e cloro estariam localizadas no compartimento intracelular. Cotlove<sup>12</sup> e Wallace (cit. por Elkinton e Danowski<sup>19</sup>) mostraram, porém, que o cloro e o sódio ràpidamente se difundem no tecido colágeno denso, ao passo que a inulina, por exemplo, exige mais tempo para a difusão. Essa é razão da discrepância entre os valores da água extracelular baixos pelo método da inulina e mais altos pelo do cloro radioativo\*.

A água do compartimento extracelular distribui-se por vários sub-compartimentos: 1) Água contida dentro dos vasos sanguíneos. É a água plasmática, não incluindo o sistema linfático; corresponde a 4,5% do pêso do corpo. 2) Água do espaço intersticial e da linfa, que corresponde a 12% do pêso do corpo. 3) Água do tecido conectivo denso e da cartilagem, correspondendo a 4,5% do pêso do corpo. 4) Água óssea. Pode ser considerada quase inteiramente extracelular. Inulina, sucrose e manitol provavelmente penetram nela em muita pequena proporção. Corresponde a 4,5% do pêso do corpo. 5) Água transcelular é variedade especial de líquido extracelular; seu acúmulo depende de mecanismo celular de transporte ativo. Corresponde ao líquido das glândulas salivares, do fígado,

Tabela 2 — DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA DO CORPO EM ADULTO JOVEM DO SEXO MASCULINO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN<sup>16</sup>

Compartimentos		% do pêso do corpo	% da água total do corpo
<i>Extracelular</i>	Plasma	4,5	7,5
	Líquido intersticial e linfa	12,0	20,0
	Tecido conectivo denso e cartilagem	4,5	7,5
	Osso	4,5	7,5
	Transcelular	1,5	2,5
	Total	27,0	45,0
<i>Intracelular</i>		33,0	55,0
<i>Total</i>		60,0	100,0

\* Deve-se, porém, ter em mente que há, realmente, pequena quantidade de cloro dentro das células. Há, por outro lado, células especializadas do corpo que contêm apreciável quantidade de cloro.

árvore biliar, pâncreas, tireóide, gônadas, das membranas mucosas dos tractos respiratório e gastrintestinal, dos rins, das cavidades serosas, cavidades líquidas dos globos oculares, líquor e da luz do tracto gastrintestinal. O volume da água contido nessas porções corresponde a 1,5% do peso do corpo de adulto normal.

Manutenção da normalidade — Para que o volume de água do corpo seja mantido dentro dos limites normais, é preciso que haja balanço de água equilibrado, isto é, que a ingestão de água consiga cobrir a eliminação pela pele e pulmões e a necessária para a excreção de solutos através dos rins.

a) *Vias de eliminação de água*

1. Pele e pulmões — O adulto afebril, em repouso, elimina 800 a 1200 ml de água por dia através da pele e dos pulmões. É a chamada perda de água insensível.

2. Pelas fezes, há perda de 50 a 150 ml de água por dia.

3. O volume urinário é variável; 1200 ml diários são perdidos, em média, pelos rins.

A perda de água diária chega, portanto, a 2500 ml.

b) *Fontes de ganho de água*

1. “Água de oxidação” — Trata-se da água proveniente do metabolismo das gorduras, das proteínas dos alimentos e do próprio organismo. Cerca de 300 a 400 ml são fornecidas ao corpo, diariamente, por êsse mecanismo.

2. Os próprios alimentos contêm água, fornecendo cerca de 800 ml diários ao organismo.

3. O restante, completando as perdas calculadas de 2500 ml, é, geralmente, fornecido sob forma de água como tal (sucos, caldos, etc.).

Quando a ingestão de líquidos fôr menor, mecanismos de adaptação entram em jôgo de tal modo a restabelecer o equilíbrio entre ingestão e excreção.

Meios usados para manutenção da normalidade — 1) *Variação da ingestão*: A ingestão maior ou menor de água está relacionada com o mecanismo da sede. Na regulação diária do balanço de água, o estímulo mais importante para o aparecimento da sede é, provavelmente, o pequeno decréscimo do volume da água total do corpo com discreto aumento da osmolalidade do líquido extracelular e desidratação intracelular. Essas alterações constituiriam estímulos para centros subcorticais (hipotálâmicos) dos quais partiriam impulsos para o córtex cerebral, determinando o aparecimento da sede. O volume da água é repostado ao nível normal pela ingestão de água.

2) *Excreção urinária de água*: O balanço equilibrado de água é, também, mantido às custas da variação da excreção urinária de água. Quando há diminuição do volume da água total do corpo, estabelece-se oligúria; em situação contrária, há aumento da diurese. Essa variação diária do volume urinário está sujeita, em grande parte, à ação do hormônio antidiurético, em condições normais.

Estímulo importante para a liberação do hormônio antidiurético é a queda do volume da água intracelular secundária à hiperosmolalidade do líquido extracelular. Quando há diminuição do volume da água do corpo, o líquido extracelular sofre primeiramente, contraindo-se; como não ocorre perda de solutos, sua pressão osmótica se eleva, determinando passagem de água do compartimento intracelular para o extracelular.

Segundo Verney (cit. por Pitts<sup>58</sup>), nos núcleos supra-ópticos há pequenas vesículas que funcionam como osmômetros. Quando há hiperosmolalidade no meio que as circunda, elas se contraem e isso representa o estímulo para a liberação do hormônio antidiurético. Verney mostrou que, após injeção de pequena quantidade de solução hipertônica de cloreto de sódio na carótida de cão, havia inibição da diurese com hiperosmolalidade urinária. A injeção de uréia em concentração osmótica equivalente não provocava oligúria, porque as células dos núcleos supra-ópticos são permeáveis àquela substância\*. Tais células nervosas respondem a alterações osmóticas e por isso são chamadas de *osmoceptores*.

O hormônio antidiurético é produzido nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares e depositado no lobo posterior da hipófise. Axônios desses núcleos constituem os tractos supra-óptico-hipofisários; terminam em forma de bulbo, aderindo-se às paredes dos capilares do lobo posterior da hipófise. É provável que tais alongamentos correspondam aos sítios de depósito do hormônio. Os estímulos para liberação do hormônio caminham pelos tractos supra-óptico-hipofisários, vindos dos osmoceptores<sup>46</sup>

O hormônio antidiurético age, no rim, nos túbulos contorneados distais e nos dutos coletores, permitindo a difusão de água da luz dos túbulos para o interstício, obedecendo a gradientes de concentração<sup>40</sup>. Quando em quantidade mínima, os túbulos ficam impermeáveis à água. O hormônio antidiurético parece ter outras ações ao nível do rim: pode estimular o transporte de sódio, ao nível da alça de Henle, da luz tubular para o interstício e, provavelmente, reduz o fluxo de sangue nos vasa recta<sup>58</sup>. Essas duas ações condicionam o estabelecimento de interstício renal mais hipertônico, o que possibilita maior reabsorção de água a partir dos túbulos.

*Sódio total do corpo* — A quantidade de sódio do corpo de dois indivíduos adultos, estudados por Forbes e Lewis<sup>28</sup>, foi de 3575 e 4161 mEq. Pelo uso do método da diluição de sódio radioativo, porém, tem-se valor bem menor: cerca de 2950 mEq para o sexo masculino e 2250 mEq para o feminino. Os dados acumulados nos últimos anos, mostram que há certa porção de sódio que pode se transferir rapidamente de um para outro lugar, de um para outro tecido; uma porção que o faz mais lentamente e há, por fim, certa quantidade de sódio que não se transfere para outro local. As duas primeiras porções constituem o sódio *permutável* (exchangeable) total. A medida da quantidade de sódio por seu isótopo radioativo mede a porção permutável do sódio. O sódio permutável total corresponde, pois, a 70% do sódio total do corpo.

\* Há outros estímulos importantes para a produção do hormônio antidiurético. Como, porém, alguns deles são mais importantes em situações anormais, serão comentados posteriormente.

Distribuição do sódio entre os vários compartimentos — 1) Plasma: Sódio é o catíon que existe em maior concentração no plasma. A concentração média em indivíduos normais, em jejum, é de cerca de 140 a 145 mEq/l.

2) Intersticial e linfa: A concentração de sódio no líquido intersticial difere um pouco da do plasma por causa da menor concentração de proteínas no interstício.

A quantidade de sódio que existe no plasma, no líquido intersticial e na linfa corresponde a 57% do sódio permutável total ou 40% do sódio total do corpo.

3) Tecido conectivo denso e cartilagem: O tecido conectivo denso é constituído de feixes de fibras colágenas compactamente dispostas, de substância interfibrilar, poucas células e poucos vasos sanguíneos. A concentração de sódio nesse tecido é um pouco superior à do líquido intersticial. A cartilagem tem alta concentração de sódio. É provável que o condroitin-sulfato seja responsável por isso. O condroitin-sulfato dispõe de muitas cargas negativas, de modo a ligar-se a grande número de moléculas de catíons; quando completamente ionizado, tem carga negativa teórica de 100 unidades por molécula isto é, pode se ligar a 100 Eq de catíons. Há dados que indicam que se liga ao sódio tornando o catíon osmoticamente inativo. Em certas situações patológicas consegue manter no conectivo altas concentrações do íon, sem que este exerça efeito osmótico<sup>8</sup>.

O sódio do tecido conectivo denso e da cartilagem corresponde a 16,5% do sódio permutável total ou 11,7% do sódio total do corpo. O sódio da cartilagem é totalmente permutável.

4) Osso: Cerca de 60% do sódio ósseo não apresentam movimentos de troca com sódio de outras regiões do corpo; constituem a porção do

Tabela 3 — DISTRIBUIÇÃO DO SÓDIO DO CORPO EM ADULTO JOVEM DO SEXO MASCULINO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN<sup>10</sup>

Compartimentos		mEq/Kg de pêso do corpo	% do sódio total permutável	% do sódio total do corpo
<i>Extracelular</i>	Plasma	6,5	15,9	11,2
	Líquido intersticial e linfa	16,8	41,0	29,0
	Tecido conectivo denso e cartilagem	6,8	16,5	11,7
	Osso (fração permutável)	8,0	19,5	13,8
	Osso (total)	25,0	—	43,1
	Transcelular	1,5	3,7	2,6
	Total permutável	39,6	96,6	68,3
	Total	56,5	—	97,6
<i>Intracelular</i>		1,4	3,4	2,4
<i>Total</i>		58,0	142,9	100,0

sódio ósseo não permutável, localizada em área muito mineralizada, não acessível à circulação. Os restantes 40% constituem a fração permutável, localizada na fase líquida e, em parte, na fase mineral do osso. A fração permutável corresponde a 19,5% do sódio permutável total ou 13,8% do sódio total do corpo.

5) Líquido transcelular: Contém cerca de 2,6% do sódio total do corpo.

6) Líquido intracelular: A avaliação do sódio intracelular é feita a partir da dosagem do sódio permutável, descontando-se o sódio contido no compartimento extracelular. Em tecidos, analisa-se o sódio total do fragmento e mede-se o líquido extracelular por processo adequado; o sódio intracelular corresponde à diferença entre o primeiro e o sódio contido nesse compartimento. Nessas condições, a concentração de sódio intracelular é pequena: cerca de 5 mEq/l.

Manutenção da normalidade — Para que a quantidade de sódio total do corpo se mantenha dentro da normalidade, é preciso que a perda diária do ion seja reposta. Geralmente, a quantidade ingerida, através de alimentos e bebidas, é maior que a necessária, sendo o excesso excretado. Dietas comuns contêm geralmente de 6 a 12 g de sal (cloreto de sódio).

#### *Perdas diárias em situação normal:*

1) *Pele:* A perspiração insensível constitui perda de água desacompanhada de electrólitos\* Suor é solução que contém água e electrólitos; é sempre solução hiposmolar. Nela, a concentração do sódio varia de 10 a 120 mEq/l (média: 59 mEq/l); a do cloro, de 4 a 80 mEq/l (média: 32 mEq/l) <sup>61</sup>.

2) *Feces* normais contêm pequena quantidade de sódio; em média 3,9 mEq por dia (Danowski, cit. por Elkinton e col. 19).

3) Todo o sódio introduzido em excesso no corpo é eliminado pela *urina*. Indivíduo, por exemplo, que ingere, diariamente, 155 mEq de sódio sob forma de cloreto de sódio (o que corresponde a 9 g de sal) pode eliminar 10 mEq pela pele e 5 mEq pelas fezes; os restantes 140 mEq serão eliminados pela urina.

Meios usados para manter a normalidade — A quantidade total do sódio do corpo é mantida graças ao balanço entre ingestão e excreção. Em situação normal, mantendo-se constante a ingestão, a excreção pelas várias vias é, também, constante e igual à ingestão. Compreende-se, facilmente, que, se não houvesse tal correspondência, a quantidade de sódio do corpo aumentaria ou diminuiria.

Suponha-se que a ingestão de sódio seja reduzida de modo acentuado. A correção dessa situação é feita por variação da quantidade excretada, não se tendo provado a existência de “apetite” para o sal. Tem sido relatada a “fome de sal” de pacientes portadores de insuficiência cortical da supra-renal, mas é provável que se trate de fenómeno condicionado. Assim, na defesa do sódio total do corpo, entra em jogo a variação da excreção de sódio e, especialmente, da urinária; a excreção pela pele e

\* Há realmente perda pequena, mas significativa através da pele intacta, sem sudorese.

pelas fezes é muito pequena, não exercendo papel digno de nota na conservação do sódio.

Estudos experimentais mostraram que ratos alimentados com dieta desprovida de sódio, passavam a eliminar, em poucos dias, urina praticamente isenta do íon. A excreção urinária de sódio caía gradualmente, alcançando o máximo entre o terceiro e sexto dias após o estabelecimento da dieta, mantendo-se nesse nível a seguir. Tratando-se de perda de sódio sem perda acompanhante de água e sendo o sódio íon predominantemente extracelular, a concentração do sódio no extracelular cai. Há queda da osmolalidade extracelular, o que determina inibição da liberação do hormônio antidiurético e aumento da diurese. Na experiência citada acima, há eliminação maior de água pelo rim, com duas conseqüências: a volta da concentração do sódio extracelular ao normal e perda de peso do animal; a perda de peso se deve à perda de água.

Os mecanismos que podem explicar a diminuição da excreção urinária de sódio são os seguintes:

1. Alterações da circulação sangüínea intra-renal: Como há estudos que demonstram que a excreção de sódio pode diminuir sem variação da filtração glomerular, sugeriu-se a possibilidade do desvio do sangue, dentro do rim, para néfrons longos, conservadores de sal, ao invés dos curtos, perdedores de sal. É possível que algum fenômeno relacionado com a queda do sódio total do corpo e mediado pelo sistema nervoso simpático exerça tal ação. Esses fatos não foram, porém, provados.

Deve ser lembrado que os métodos usados para medir filtração glomerular fornecem erro de  $\pm 2\%$ . É possível, pois, que a perda de sódio tenha sido capaz de provocar alteração da filtração glomerular que o método usado não avalia corretamente.

2. Quando a perda de sódio é mais acentuada, pode-se demonstrar queda da filtração glomerular. Nessas condições, menor quantidade é filtrada e boa parte é reabsorvida no túbulo proximal, passando pequena porção de sódio ao túbulo distal. Essa porção é menor que a capacidade de reabsorção a êsse nível, em conseqüência do que o sódio será mais ou menos completamente reabsorvido.

3. Demonstrou-se, nos ratos alimentados com dieta sem sal, hipertrofia do córtex das supra-renais com atividade secretora aumentada. Assim sendo, a retenção de sal poderia depender de hormônio da supra-renal que agiria nos túbulos renais economizando sódio. Luetscher<sup>41</sup> comprovou o aumento da excreção urinária de aldosterona e diminuição da natriurese em indivíduos normais submetidos a dieta com baixo teor de sal.

Pelo que ficou exposto, alterações da circulação renal, alterações da filtração glomerular e aumento da secreção de aldosterona são responsáveis pela economia renal de sódio quando há diminuição do íon no organismo. Se o indivíduo não sofrer perdas extra-renais de sódio, êle poderá continuar vivendo indefinidamente, usando seus próprios depósitos, sem necessidade de reposição do sal. Nessas condições, 1 a 2 mEq de sódio são eliminados por litro de urina.

É interessante referir qual a importância relativa dos fenômenos hemodinâmicos e da produção de aldosterona na manutenção do balanço diário de sódio. Demonstrou-se que o extrato total de supra-renal produzia resposta, com relação à retenção de sal, 40 a 60 minutos após uso parenteral. Verificou-se, no entanto, que a hemorragia produz rápida diminuição da excreção urinária de sódio. Pode-se admitir, pois, que o meio de defesa contra variações súbitas de volume seja representado por alterações da circulação intra-renal e da filtração glomerular, ao passo que as oscilações de volume mais lentas, que ocorrem durante o dia, sejam corrigidas pela maior ou menor produção de aldosterona. O efeito final é o mesmo: retenção de sódio ao nível do rim.

Em situação inversa, isto é, quando a quantidade de sódio administrada é grande, o peso do corpo aumenta e estabiliza em nível acima do normal. A secreção de aldosterona cai e a excreção de sódio aumenta, estabelecendo-se novo equilíbrio.

Aldosterona é um esteróide isolado do córtex da supra-renal; age, no rim, no túbulo distal, promovendo reabsorção de sódio por troca com hidrogênio e potássio. É possível que tenha ação, também, no túbulo proximal.

Com relação ao estímulo capaz de aumentar a produção de aldosterona têm sido estudadas várias hipóteses nos últimos anos. Diminuição do volume de líquido extracelular<sup>2</sup>, do volume de líquido intersticial<sup>24</sup> e da volemia<sup>39</sup> foram propostas como estímulos. Idéias mais recentes são as que consideram o volume de sangue e, especialmente, o estiramento de certas porções da árvore vascular (estiramento relacionado à volemia) como estímulos eficientes. Realmente, há a possibilidade da diminuição localizada do fluxo arterial determinar secreção aumentada de aldosterona, independentemente do volume total de sangue.

Um dos pontos que é sensível a essa alteração do fluxo arterial é a junção arterial tireocarotídea<sup>3</sup>. Quando a pressão de pulso cai nesse local, há aumento da secreção de aldosterona. Impulsos recebidos na junção carotídea são transmitidos em parte através do vago ao sistema nervoso central, onde algum fator estimulante da produção de aldosterona é elaborado.

Outro ponto sensível a alteração de volume é representado por receptores no átrio direito<sup>31</sup>. Quando a distensão nesse local for maior, há diminuição da produção de aldosterona; quando menor, há aumento.

O aparelho justaglomerular de Goormaghtigh pode funcionar, também, como baroreceptor ou receptor de estiramento. Quando a pressão de perfusão é baixa, ele exhibe aumento da granulação e há secreção intensificada da renina. A renina combina-se com a alfa-globulina do plasma e forma a angiotensina I; esta é transformada em angiotensina II que estimula a zona glomerular do córtex da supra-renal a produzir maior quantidade de aldosterona. É interessante assinalar que Tobian<sup>72</sup> verificou, em ratos alimentados com dieta pobre em sal, aumento da granulação do aparelho justaglomerular e Pitcock e col.<sup>57</sup>, nas mesmas condições, mostraram a correlação entre a largura da zona glomerular do córtex da supra-renal e a granulação das células do aparelho justaglomerular. A idéia do aparelho justaglomerular como receptor para produção de aldosterona é defendida, também, por Davis<sup>14</sup>.

Fica, assim, exposto que a diminuição do sódio do corpo torna ativos mecanismos de defesa que levam a retenção urinária do íon. Entre eles, a maior secreção de aldosterona é mecanismo importante. O estímulo para sua maior produção reside nas conseqüências da diminuição do líquido extracelular determinada pela perda de sódio, isto é, reside, provavelmente, na hipovolemia ou na diminuição da volemia arterial ou, talvez melhor, na queda da pressão de perfusão sanguínea em certas áreas da árvore vascular.

É interessante, também, relatar os seguintes pontos:

1) O ACTH parece ser necessário para a manutenção da síntese de aldosterona em níveis altos.

2) Foi descrito centro diencefálico que controlaria a secreção de aldosterona através de substância por êle elaborada, a glomerulotropina<sup>22</sup>.

3) É possível que certas porções do sistema nervoso central exerçam papel de "integração" dos diversos estímulos relacionados com o metabolismo de água e sal. Estariam localizadas no diencéfalo e relacionariam estímulos antidiuréticos com estímulos para retenção do sódio. Exemplo: impulsos atuantes no hipotálamo e hipófise determinam liberação de hormônio antidiurético; êste age sôbre a adeno-hipófise promovendo liberação de ACTH, que atua sôbre a glomerular do córtex da supra-renal levando a maior liberação de aldosterona.

4) O hormônio antidiurético pode agir diretamente na supra-renal promovendo maior secreção de aldosterona.

5) Hormônios simpatomiméticos secretados pela medular da supra-renal determinam produção de ACTH e estimulam produção de aldosterona.

6) Pode haver, no rim, vasoconstricção de arteríolas aferentes com estimulação do aparelho justaglomerular e liberação da renina. Já foi visto como esta aumenta a produção de aldosterona. A vasoconstricção arteriolar pode ser determinada pelo sistema simpático que estaria respondendo a estímulos relacionados com o volume de sangue.

7) A diminuição da concentração de sódio sérico não é estímulo para a produção de maior quantidade de aldosterona.

Em resumo, quando um indivíduo é submetido a dieta sem sódio, ocorre o seguinte: a) perda inicial de sódio pela urina com queda da concentração de sódio no líquido extracelular e, em conseqüência, inibição da liberação de hormônio antidiurético e eliminação maior de água, com o que se corrige a concentração de sódio; b) a diminuição do volume extracelular determina alterações da circulação intra-renal, alterações da filtração glomerular e secreção aumentada de aldosterona; em conseqüência há diminuição da excreção urinária de sódio, restabelecendo-se o balanço equilibrado.

*Cloro total do corpo* — O cloro é ion predominantemente extracelular. A quantidade total de cloro de um homem de 70 kg é cêrca de 2300 mEq. Pelo uso de radioisótopos obtêm-se valor de 2100 mEq. Os 2100 mEq correspondem, pois, ao cloro permutável total.

O cloro plasmático representa cêrca de 14,5% do cloro permutável. Sua concentração por litro de plasma é de 100 a 102 mEq.

O cloro do líquido intersticial e da linfa corresponde a 39,7% do cloro permutável. O tecido conectivo denso tem maior concentração de cloro que outros tecidos e menor quantidade de água; é possível, pois, que certa quantidade de cloro, nesse tecido, esteja fora do líquido intersticial livre, talvez ligado a proteínas extracelulares do conectivo; 17,8% do cloro permutável estão localizados no tecido conectivo denso e na cartilagem. Cloro ósseo parece ser apenas extracelular e compreende 15,9% do cloro permutável.

Líquidos transcelulares contêm cloro em quantidades variáveis; os sucos gastrintestinais apresentam concentração maior do ion. Compreendem 4,8% do cloro permutável do corpo.

Há cloro na água intracelular de hemácias, leucócitos, testículos e mucosa gástrica. O músculo esquelético de mamíferos tem, provávelmente, concentração muito pequena de cloro intracelular. O cloro intracelular corresponde a 13,0% do cloro permutável.

*Compartimentos líquidos do corpo* — 1) Compartimento intracelular — A presença da membrana celular determina a separação da água total em dois compartimentos: intracelular e extracelular. Estudos demonstraram que a diferença de estrutura electrolítica entre os dois compartimentos justifica a separação.

Volume da água intracelular: Não há método direto para a medida do volume da água intracelular; medem-se água total e água extracelular; dêsses valores, por subtração, obtêm-se o volume de água intracelular (tabela 2).

Composição do compartimento: É avaliada de modo indireto. A quantidade total de certos íons, como sódio, potássio e cloro pode ser determinada em pequenos fragmentos de tecidos. Usando-se método que consiga avaliar o volume do compartimento extracelular nesses fragmentos e conhecendo-se a concentração daqueles íons no extracelular, pode-se determinar qual a quantidade que pertence ao extracelular; o restante situa-se na célula. É preciso, porém, assinalar que tecidos diferentes apresentam variação na sua composição e, assim sendo, não se pode, a rigor, descrever a estrutura química do intracelular aplicando-a a tôdas as células.

Em linhas gerais, a composição do intracelular é a seguinte: potássio e magnésio são os cátions principais, havendo 150 mEq de potássio e 30 a 40 mEq de magnésio por litro de água celular; a concentração de sódio é pequena, entre 5 a 10 mEq/l; com relação aos ânions, há 140 mEq de fosfatos orgânicos, 40 mEq de proteínas, 10 mEq de sulfatos, 3 mEq de lactato e 1 mEq de bicarbonato por litro.

**Osmolalidade:** Estudando-se a composição electrolítica dos líquidos do corpo, chama a atenção o fato da concentração dos solutos no intracelular ser diferente da do extracelular. Há 400 mEq/l de cátions e ânions no intracelular, ao passo que há, apenas, 310 mEq/l no extracelular. Uma das explicações seria a de que as células não precisam estar em equilíbrio osmótico com o meio que as circunda. No entanto, o que é mais aceito é que o líquido celular é isosmótico em relação ao extracelular<sup>1, 60</sup>. Assim sendo, fração variável de cátions intracelulares está ligada a ânions sob forma osmoticamente inativa.

**Movimentos de água através da membrana celular:** Embora, recentemente, tenha sido postulado transporte ativo de água através da membrana celular, o mais provável é que isso não aconteça, o movimento sendo passivo, governado pelas forças osmóticas.

A água move-se através da membrana com a finalidade de eliminar gradientes osmóticos, tornando a pressão osmótica intracelular igual à extracelular.

1. Alterações da concentração do sódio no extracelular podem determinar movimento de água. Sódio é o cátion que existe em maior concentração no líquido extracelular. Quando há aumento dessa concentração, a pressão osmótica do compartimento se eleva e, em consequência, há diminuição do potencial químico da água extracelular em relação ao da água intracelular. O resultado é o movimento de água do compartimento intracelular para o extracelular até haver novo equilíbrio. Acontece o inverso quando há queda da concentração do sódio no extracelular: a água, então, passa para o compartimento intracelular.

O movimento de água não ocorre quando houver aumento lento da concentração de uréia. Isso porque a uréia é difusível e penetra nas células, elevando a pressão osmótica nos dois compartimentos: há aumento da pressão osmótica total sem que haja aumento da pressão osmótica efetiva do extracelular.

O aumento da concentração de substâncias normais do extracelular que não têm acesso ao intracelular ou a introdução de substâncias estranhas ao corpo e que também não são difusíveis para o intracelular produzem movimento de água do intracelular para o extracelular.

2. Movimentos de íons, ativos, através da membrana celular, podem alterar a osmolalidade intra ou extracelular com conseqüente movimento passivo de água. O potássio, por exemplo, pode sair da célula, determinando queda da osmolalidade intracelular e passagem de água para o extracelular.

3. A atividade metabólica intracelular pode fazer variar a concentração de substâncias orgânicas dentro da célula ou tornar substâncias osmoticamente ativas ou, inversamente, inativas. Há, em consequência, aumento ou diminuição da osmolalidade intracelular e movimentos de água através da membrana.

**Distribuição de sódio e potássio em relação à membrana celular:** O sódio é íon de localização extracelular preferencialmente, ao passo que

o potássio é intracelular. Explicações antigas consistiam na suposição de que a membrana celular era semipermeável, a substância passando através dela de acordo com o tamanho molecular. Boyle e Conway (cit. por Elkinton e col.<sup>19</sup>) achavam que a membrana era permeável ao potássio, mas impermeável ao sódio por causa do diâmetro diferente dos dois íons hidratados. Foi, porém, demonstrado que o sódio entra em muitas células, especialmente as do músculo esquelético. Dean (cit. por Elkinton e col.<sup>19</sup>) acha que o sódio difunde-se livremente para a célula e é, a seguir, transportado ativamente para o extracelular por uma "bomba de sódio"; a passagem sendo ativa, ocorre com gasto de energia. Conway (cit. por Elkinton e col.<sup>19</sup>) propôs a existência de "bomba de redução-oxidação" para explicar o transporte de sódio para o extracelular. Ling (cit. por Elkinton e col.<sup>19</sup>) pensa que o sódio e o potássio podem entrar livremente nas células, onde o potássio é adsorvido preferencialmente pelos complexos protéicos multivalentes, negativamente carregados. A adsorção preferencial de potássio seria devida ao tamanho menor do íon hidratado\*.

Pode-se aceitar que o sódio se difunde livremente para o interior das células e é transportado ativamente\*\* para fora por bomba de sódio, para cujo funcionamento adequado é indispensável a normalidade das reações metabólicas intracelulares. Venenos metabólicos e certas drogas podem interferir com o metabolismo celular; nessas condições, o potássio sai da célula e o sódio e cloro entram, obedecendo a simples gradiente de concentração.

2) Compartimento extracelular — Corresponde ao líquido que fica para fora das células; é o "milieu intérieur" de Claude Bernard. Compreende vários subcompartimentos: plasma, líquido intersticial e linfa, água do conectivo denso e cartilagem, água óssea e líquido transcelular, que já foram comentados.

Plasma, líquido intersticial e linfa, tecido conectivo denso e cartilagem constituem o *extracelular funcional*; este corresponde a 21% do peso do corpo ou 35% do volume da água total do corpo. O extracelular funcional pode, ainda, ser subdividido em uma porção que compreende plasma e líquido intersticial, em que as trocas se processam rapidamente — extracelular rapidamente permutável — e outra em que ocorrem mais lentamente — extracelular lentamente permutável — que se situa no tecido conectivo denso e na cartilagem. O primeiro corresponde a 17,5% do peso do corpo ou 27,5% da água total do corpo.

Plasma e líquido intersticial: A integridade do volume plasmático e a distribuição de água entre plasma e interstício depende da pressão osmótica efetiva das proteínas plasmáticas. O endotélio capilar é per-

---

\* Com relação a esse problema, é interessante que as resinas troca-cátions possam "preferir" ligar-se ao potássio ao invés do sódio; da mesma forma, proteínas intracelulares podem "preferir" o potássio. Também é interessante notar que o sódio e o potássio podem ter efeitos opostos no sentido de intensificar ou diminuir a ação de certos enzimas protéicos. Outro exemplo dessa "preferência" relaciona-se ao rubídio e céσιο; sua afinidade pelo interior das células é maior que a do próprio potássio, de tal modo que seus sais neutros produzem acidose extracelular intensa por deslocamento de íons hidrogênio de proteínas celulares.

\*\* Chama-se transporte ativo ao movimento da substância através da membrana contra gradiente de concentração. Assim, a concentração do sódio no extracelular é de 140 mEq e no intracelular, de 5 mEq/l. Apesar desse gradiente, o sódio intracelular é transferido para o extracelular em condições normais.

meável a quase todos os solutos do líquido extracelular com exceção das proteínas; estas ficam retidas dentro dos vasos, em consequência do que exercem pressão osmótica efetiva e, portanto, atuam na distribuição de água entre interstício e plasma. A pressão osmótica por elas exercida é chamada coloidosmótica. A maior fração da pressão coloidosmótica é exercida pela albumina por ter peso molecular menor e por apresentar concentração maior no plasma.

A "circulação" de água e solutos entre plasma e líquido intersticial, segundo a hipótese de Starling, se processa com saída de líquido ao nível da extremidade arterial do capilar e passagem para dentro do vaso ao nível da extremidade venosa. A passagem de líquido através da parede capilar obedece, realmente, à resultante de quatro forças: a) pressão hidrostática intravascular e b) pressão coloidosmótica tissular\*, que tendem a retirar líquido do vaso; c) pressão coloidosmótica intravascular e d) pressão tissular, que se opõem às primeiras. Naturalmente, são mais importantes a pressão hidrostática e a pressão coloidosmótica intravasculares. Na extremidade arterial, a resultante dirige-se de dentro do vaso para fora. À medida que o sangue corre através dos capilares, a resistência oferecida pelo atrito reduz a pressão hidrostática; há, também, aumento ligeiro da pressão coloidosmótica devido à passagem de líquido para o intersticial. Nessas condições, a resultante, na extremidade venosa, dirige-se de fora para dentro dos vasos, havendo, então, reabsorção de água. Esse processo é tão bem regulado que há, em condições normais, equilíbrio dinâmico entre os dois compartimentos, isto é, estes não apresentam alterações de volume.

Landis (cit. por Pitts<sup>58</sup>) e Pappenheimer<sup>54</sup> demonstraram que a quantidade de líquido que circula de acordo com a explicação acima é muito pequena; nem as necessidades metabólicas dos tecidos conseguiriam ser atendidas, nem os catabolitos seriam removidos de acordo com as necessidades. Há, realmente, independentemente da ação das forças citadas, difusão de água e solutos através das paredes capilares em velocidade bastante elevada. Pappenheimer calcula que capilares do antebraço trocam água com o líquido intersticial cerca de 300 vezes por minuto; cloreto de sódio do plasma troca-se 120 vezes por minuto com o cloreto de sódio do interstício. Deve-se notar que esse tipo de movimento não determina transferência de água e sal num só sentido, mas "troca" entre os dois compartimentos.

Zweifach (cit. por Pitts<sup>58</sup>) demonstrou que o leito vascular terminal é mais complexo do que faz supor a descrição de Starling. Esfincteres constituídos de musculatura lisa situam-se no ponto de emergência dos capilares terminais; podem relaxar-se ou contrair-se sob a influência de impulsos nervosos, de hormônios e da concentração de metabolitos nos tecidos. Quando se relaxam, mais sangue é fornecido aos capilares, com conseqüente ascensão da pressão hidrostática e maior passagem de líquido para o interstício. Quando se contraem, pela queda da pressão hidrostática intracapilar, há reabsorção de líquido intersticial.

\* Esta pressão é pequena, exercida pela baixa taxa de proteínas intersticiais.

Efeito de Gibbs-Donnan<sup>46</sup> — Água e, praticamente, todos os electrólitos atravessam, livremente, o endotélio vascular. Nessas condições, a concentração de electrólitos seria idêntica nas duas fases. Proteínas, porém, ficam retidas no leito vascular e isso determina distribuição especial de íons.

Suponha-se um meio *a* contendo em solução, proteinato de sódio separado, por membrana, do meio *b* contendo cloreto de sódio. A membrana é livremente permeável ao sódio e ao cloro e é impermeável à proteína (fig. 2). *x* representa a concentração de proteinato de sódio em *a* e *y*, a concentração de cloreto de sódio em *b*. Sendo a membrana permeável ao sódio e cloro, ocorrem movimentos dos íons nos dois sentidos entre os meios *a* e *b*. Como não há cloro no meio *a*, o resultado final é a passagem de cloro de *b* para *a* obedecendo ao gradiente de concentração; o sódio o acompanha para satisfazer a lei da electroneutralidade. Quando o equilíbrio se estabelecer, não haverá movimento "efetivo" de sal, isto é, a velocidade de difusão

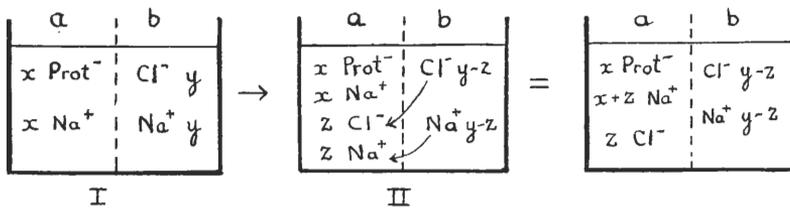


Figura 2

do cloreto de sódio de *b* para *a* é igual à de *a* para *b*. Nesse momento, o produto da concentração dos íons em cada fase deve ser igual. Se *x* representar a concentração do proteinato em *a* e *y* a do cloreto de sódio em *b* e *z* a quantidade de cloreto de sódio que passou de *b* para *a*, tem-se:

$$[x + y] [z] = [y - z] [y - z]$$

Como os dois fatores à esquerda são desiguais, segue-se que:

$$[x + z] > [y - z] > [z]$$

Assim, o fato da proteína não ser difusível e os outros íons o serem, faz com que a concentração de sódio seja maior no meio em que há mais proteínas e a de cloro, menor. Exemplo: concentração de sódio, cloro e proteínas no sôro e na água intersticial.

[Na <sup>+</sup> ] na água do sôro:	cêrca de 152 mEq/l
[Cl <sup>-</sup> ] na água do sôro:	cêrca de 108 mEq/l
[Proteínas —] água do sôro:	cêrca de 17 mEq/l
[Na <sup>+</sup> ] na água intersticial:	cêrca de 145 mEq/l
[Cl <sup>-</sup> ] na água intersticial:	cêrca de 114 mEq/l

Linha<sup>6</sup>: O líquido intersticial é formado a partir do sangue ao nível dos capilares, é alterado pelo metabolismo celular e, em parte, é drenado pelos vasos linfáticos. Os linfáticos do tecido intersticial são constituídos por tubos endoteliais finos, bastante permeáveis às proteínas. Demonstrou-se a passagem de proteínas através das paredes capilares, a per-

meabilidade sendo variável conforme os tecidos. A proteína que chega ao interstício é transportada, novamente, para a circulação através dos linfáticos. A concentração de proteína dos linfáticos é variável: desde 1,4 g% (linfa dos membros inferiores e dos músculos) até 5,3 g% (linfa da vesícula biliar).

Tecido conectivo<sup>6</sup>: Consta de matriz, contínua através de todo o corpo, entremeada de proteínas constituindo fibras, de proteínas não fibrosas e apresentando consistência variável desde a do subcutâneo até a do tendão.

Há, no tecido conectivo, células (fibroblastos, histiócitos e mastócitos) e material extracelular. No material extracelular, há água, electrólitos, compostos de peso molecular baixo e macromoléculas. Estas são proteínas que constituem as fibras colágenas, reticulínicas e elásticas; proteínas que não constituem fibras como, provavelmente, a própria albumina e globulinas (ou proteínas muito semelhantes), e polissacarídeos, como o ácido hialurônico, os condroitin-sulfatos A, B e C, heparina, etc.

A água contida no tecido conectivo denso e cartilagem faz parte do compartimento extracelular. A concentração de sódio no tecido conectivo foi discutida anteriormente.

Ossos: A percentagem da água óssea em relação ao peso do corpo foi apresentada em ítem anterior. 80% dela é extracelular e 20% apenas é intracelular<sup>52</sup>. Edelman<sup>16</sup> mostrou que a água óssea está em equilíbrio dinâmico com a água total do corpo; é água quase completamente permutável. A quantidade de sódio ósseo e a forma sob a qual se apresenta já foi comentada.

#### PROPEDEÚTICA LABORATORIAL

*Análises de sangue — Plasma ou soro:* Colhe-se sangue de veia ou artéria; a dosagem é feita em plasma ou soro e permite a verificação da concentração dos electrólitos nesse setor e, portanto, no extracelular, porque, do ponto de vista prático, a concentração é igual nos dois sub-compartimentos (ver ítem anterior). Expressa-se a concentração em miliequivalente por litro de plasma ou soro (mEq/l).

Concentração de electrólitos no sangue<sup>19</sup> — Deve-se notar que a soma da concentração dos cátions é igual à dos ânions; há cerca de 150 mEq/l de cátions e 150 mEq/l de ânions.

##### *Cátions*

Sódio — adultos jovens:  $146,0 \pm 2,6$  mEq/l

idosos:  $144,0 \pm 3,2$  mEq/l

Potássio — poucas semanas de vida:  $5,9 \pm 1,4$  mEq/l

crianças:  $4,3 \pm 0,4$  mEq/l

adultos jovens:  $4,4 \pm 0,3$  mEq/l

idosos:  $4,6 \pm 0,4$  mEq/l

Magnésio — 1,5 a 3,0 mEq/l

Cálcio —  $10,0 \pm 0,6$  mg% (5,0 mEq/l)

*Anions*

Cloro — semanas de vida:	104,9 ± 4,7 mEq/l
crianças:	103,3 ± 3,0 mEq/l
adultos jovens:	masculino 100,2 ± 2,4 mEq/l
	feminino 102,3 ± 2,9 mEq/l
idosos:	105,3 ± 3,0 mEq/l
CO <sub>2</sub> total — crianças:	23,1 ± 1,3 mEq/l
adultos jovens:	masculino: 25,6 ± 1,3 mEq/l
	feminino: 24,0 ± 1,6 mEq/l
idosos:	25,0 ± 2,0 mEq/l
Fosfatos (HPO <sub>4</sub> —) —	2,0 mEq/l
Sulfatos (SO <sub>4</sub> —) —	1,0 mEq/l
Ácidos Orgânicos —	3,0 a 6,0 mEq/l
Proteínas —	15,0 a 19,0 mEq/l

Os electrólitos, porém, estão distribuídos na fase aquosa do sôro; seria, pois, melhor exprimi-los por litro de água do sôro. Para se ter concentração na água do sôro basta dividir a concentração no sôro por 0,93 (isto porque a concentração média da água do sôro é de 93%).

Para a interpretação correta da concentração sérica de electrólitos, os seguintes aspectos devem ser lembrados:

1. Hiperlipemia<sup>74</sup> — Quando a taxa de lípides do sangue é alta, a percentagem de água do sôro é menor. Electrólitos estão dissolvidos na fase aquosa do sôro, não entrando na fração ocupada pelos lípides; assim sendo, sua concentração pode ser normal em relação à fase aquosa do sôro, mas, em relação ao sôro total, está baixa. Nessas condições, pode-se ter, por exemplo, diminuição da concentração do sódio sérico sem que haja, realmente, aumento do potencial químico da água do sôro. É o que se encontra em acidose diabética e em síndrome nefrótica, quando há acentuada hipercolesterolemia e hiperlipemia\*.

2. Hiperglicemia<sup>65</sup> — Quando há hiperglicemia, o potencial químico da água extracelular diminui, o que determina ganho de água do extracelular a partir do intracelular. A concentração de electrólitos do extracelular pode, pois, encontrar-se diminuída sem que isso signifique diminuição da osmolalidade extracelular, ou, em outras palavras, aumento do potencial químico da água dêsse setor.

3. Hiperproteinemia por aumento de globulinas, observado em certas doenças, pode também condicionar hiponatremia com as mesmas características relatadas na hiperlipemia.

Hiponatremia e hipopotassemia significam diminuição da concentração sérica de sódio e potássio em relação aos níveis normais citados; hipernatremia e hiperpotassemia, a elevação da concentração sérica.

Osmolalidade plasmática — A pressão osmótica do plasma é exercida, na sua quase totalidade, por electrólitos. Sódio, cloro e bicarbonato exer-

\* Outras causas podem, nessas doenças, determinar hiponatremia.

cem 93% do efeito osmótico total. Os valores normais oscilam entre 285 a 295 mOsm/kg de água do soro. Variações da osmolalidade são, em geral, paralelas a variações da concentração do sódio sérico; não é o caso da hiperglicemia quando há hiperosmolalidade e hiponatremia conforme já foi visto. Quando há elevação nítida da uréia do sangue, a osmolalidade do plasma, penetrando facilmente nas células, pelo que não determina elevação da pressão osmótica efetiva do extracelular. Sendo realmente esta a que interessa conhecer, deve-se descontar do valor determinado no osmômetro o valor da taxa da uréia no sangue\*.

*Hemácias:* A dosagem de sódio e potássio em hemácias pode ser considerada meio para se averiguar a composição intracelular.

*Análises de tecidos*<sup>46</sup> — O tecido muscular corresponde a cerca de 50% do peso do corpo, de modo que o seu estudo é considerado como dos mais representativos com relação ao metabolismo de água e electrólitos. Em fragmento de músculo, são medidos a água e os electrólitos. A verificação do teor de gordura aperfeiçoa as relações que podem ser obtidas entre êsses dados.

*Técnica de balanço*<sup>46</sup> — Consiste em averiguar as alterações em uma ou várias das substâncias do corpo pela medida cuidadosa do total ingerido e excretado dessa ou dessas substâncias em certo período de tempo. Quando a quantidade ingerida é igual à excretada, tem-se o que se chama “balanço equilibrado”. Se a ingestão é maior que a excreção, “balanço positivo”; se é menor, “balanço negativo”. Em situação normal, existe balanço equilibrado, isto é, a quantidade ingerida é igual à excretada. Em cirrótico que está desenvolvendo ascite, por exemplo, a técnica de balanço demonstrará balanço positivo de água e de sódio, isto é, o indivíduo está retendo água e sódio. A técnica de balanço permite, pois, reconhecer o movimento de substâncias do corpo para o meio exterior e, também, a sua distribuição nos líquidos orgânicos.

*Estudos com isótopos radioativos* — A partir da quantidade introduzida de isótopos radioativos e da sua concentração em determinados líquidos, é possível saber-se a quantidade total dos isótopos comuns do corpo. Exemplo: injeta-se potássio radioativo e verifica-se, no fim de 24 horas, quanto de potássio ficou retido no corpo; verifica-se, também, a relação entre o isótopo radioativo e o potássio não radioativo na urina; supõe-se que esta relação é a mesma no corpo todo; sabendo-se, então, quanto potássio radioativo existe no corpo, pode-se calcular o potássio total. Êsse é o princípio usado para a medida de sódio, potássio e cloro totais do corpo. Há, porém, certos locais em que a penetração do isótopo radioativo é dificultada; é o que acontece com zonas muito mineralizadas do osso em que há sódio, mas que não são atingidas pelo radioisótopo. O termo permutável aplica-se à quantidade de sódio ou po-

\* A molécula-grama da uréia pesa 60 g; quando dissolvida em um litro de água exerce pressão osmótica de 1 osmol ou 1000 mOsm. Se a taxa de uréia no sangue for de 30 mg%, a contribuição osmótica dada por ela é de 5 mOsm/l. Para cada 30 mg% a mais, haverá aumento de 5 mOsm/l; assim, quando a uréia chegar a 330 mg%, a osmolalidade sofreu aumento de 50 mOsm/l em relação aos 5 mOsm/l iniciais.

tássio ou cloro medida pela diluição do radioisótopo. A fração dificilmente atingível, com a qual o isótopo não consegue misturar-se, é chamada de fração não permutável. Já foi visto que quantidade apreciável de sódio é não permutável e localiza-se no osso. Potássio e cloro são, praticamente, totalmente permutáveis.

A medida do íon permutável é importante no sentido de se verificar variações da quantidade do íon no corpo.

#### DEPLEÇÃO DE ÁGUA

Neste ítem e no seguinte, serão examinadas a diminuição do volume da água total e da quantidade de sódio total do corpo. A rigor, não existe situação em que há apenas perda de água ou apenas perda de sódio. Há, sempre, perda associada de água e sódio. O que ocorre é que, de um lado, a diminuição do volume de água do corpo é muito acentuada ao passo que a perda de sódio é quase insignificante e, de outro lado, há o conjunto de situações em que, embora possa haver perda acentuada de água, a perda de sódio é moderada ou acentuada. Embora alguns chamem a todos os casos, indiscriminadamente, de desidratação, talvez seja realmente mais interessante separar-se o primeiro do segundo grupo.

Desidratação ou desidratação verdadeira ou desidratação hipertônica ou perda primária de água em excesso em relação à perda de sódio extracelular ou dessecação são termos propostos por vários autores para a situação em que há diminuição do volume de água total do corpo com depósitos de sódio praticamente intactos. Pode-se também, dizer que há déficit ou depleção de água.

*Etiologia — Falta de ingestão de água:* É o que ocorre com indivíduos perdidos em regiões em que não consigam água (deserto, mar\*); em perturbações psíquicas com recusa de líquidos; em lesões altas do aparelho digestivo que impeçam a ingestão líquida; em indivíduos em depressão mental ou coma.

*Perdas anormais de água:* 1) Hiperventilação. Pacientes com hiperpnéia intensa podem perder quantidades grandes de água pelos pulmões.

2) Sudorese excessiva. Já foi visto que suor é solução que pode ter concentrações muito baixas de sódio. Em situações com sudorese intensa, há a possibilidade de aparecer depleção de água. Febre ou sudorese intensa por outras razões podem fazer perder de 500 a 1500 ml de água por dia, além do normalmente perdido através da pele e dos pulmões.

3) Diurese por solutos. Quando a quantidade de glicose, uréia ou de outros solutos oferecido aos túbulos é superior àquela capaz de ser reabsorvida, há eliminação maior de água. Com relação à glicose há, realmente, eliminação maior não só de água como também de sódio. Do ponto de vista clínico, interessa o uso de dietas ricas em proteínas dadas por sonda a pacientes comatosos. Esses pacientes, devido ao estado cata-

\* A água do mar é solução bastante concentrada; sua osmolalidade é de cerca de 1000 mOsm/kg.

bólico que acompanha muitas formas de "injúria", são incapazes de aproveitar o nitrogênio fornecido; a produção de uréia é grande e obrigará o rim a excretar maior quantidade de água. Se os pacientes estiverem conscientes, queixar-se-ão de sede; quando estão em depressão mental ou em coma, não conseguem defender-se por ingestão maior de água. Esses pacientes, apesar de desidratados, continuam apresentando volumes urinários altos com urina pouco concentrada, de modo que a primeira impressão é de que estão bem hidratados.

4) Diabetes insípido. Trata-se de doença em que há defeito ou na produção ou na eliminação do hormônio antidiurético, do que resulta a incapacidade de conservar água. O paciente elimina grandes volumes de urina hipotônica, com densidade usualmente menor que 1005. Sabe-se, atualmente, que pode haver defeito incompleto na produção ou liberação do hormônio citado, de modo a haver quadros de diabetes insípido leves ou moderados. Em aproximadamente 50% dos casos, não se consegue apurar a causa da doença. Pode aparecer após hipofisectomia, após fratura da base do crânio, na ocorrência de tumores supra e intra-selares, no granuloma eosinófilo, na doença de Hand-Schüller-Christian, em doenças granulomatosas, após lesões vasculares como trombozes, em meningites, etc.

Sintomas clínicos são sede intensa e poliúria, que pode variar de 3 a 15 l por dia. É preciso, porém, lembrar que se a desidratação fôr marcada e houver decréscimo concomitante da filtração glomerular, a poliúria desaparece e a densidade urinária pode apresentar-se moderadamente elevada.

Quando o paciente estiver consciente, ingerirá água, de modo que não haverá deflagração do quadro de desidratação. Entretanto, o diabetes insípido pode estar associado a traumatismo (acidental ou cirúrgico) ou a infecção do sistema nervoso central; o paciente pode exibir, então, graus variáveis de depressão mental. Nessas condições, grandes déficits de água podem se estabelecer em poucas horas.

A pitressina corrige os efeitos da falta do hormônio antidiurético.

5) Diabetes insípido nefrogênico. Doença rara, familiar. Os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético presente em quantidades normais.

6) Diabetes insípido nefrogênio adquirido. É situação encontrada em algumas doenças renais adquiridas. O paciente excreta urina hipotônica e apresenta poliúria; a pitressina não corrige esse defeito. A anomalia pode ser encontrada no mieloma múltiplo, na lesão renal secundária à hipercalcemia e à hipercalcúria, na lesão renal que acompanha a depleção de potássio<sup>59</sup>, na pielonefrite crônica<sup>35</sup> e na hidronefrose por obstrução (após alívio desta).

*Fisiopatologia* — Quando há decréscimo do volume de água total do corpo, o organismo procura defender-se com ingestão maior de água, através da sede, e com retenção de água ao nível do rim. Esses mecanismos de defesa já foram comentados anteriormente. Se o indivíduo

estiver inconsciente, o único mecanismo eficiente de defesa é a oligúria, que se acentua diariamente até chegar a níveis de 250 a 350 ml por dia se as funções renais eram, previamente, normais.

O volume urinário depende, porém, da quantidade de solutos a ser excretada. Em situação de jejum, cerca de 800 mOsm são produzidos por dia devido ao catabolismo endógeno<sup>30</sup>. Se uma quantidade razoável de hidratos de carbono (75 g de glicose por metro quadrado de superfície do corpo e por dia) fôr fornecida, sem quantidade adicional de gordura e proteínas, o catabolismo diminui acentuadamente, de modo que o número de miliosmóis produzidos pode cair para a metade. Numa dieta comum, a produção média de solutos é de cerca de 1000 a 1200 mOsm. Demonstrou-se que 0,7 ml de água são necessários para a eliminação de 1 mOsm em indivíduo normal, em condições normais. Em situações de stress, no entanto, 2,5 ml de água são necessários para cada miliosmol<sup>70</sup>. Assim, o indivíduo normal, em jejum, eliminaria os 800 mOsm em  $800 \times 0,7 = 560$  ml de urina; o mesmo indivíduo, sob condições de stress, eliminaria os 800 mOsm em  $800 \times 2,5 = 2000$  ml de urina.

Quando a excreção de solutos é grande, tem-se a chamada *diurese por solutos* ou *diurese osmótica*<sup>53, 65</sup>. Ocorre quando uma quantidade apreciável de solutos, não reabsorvíveis ao nível dos túbulos, é filtrada ou quando a quantidade de solutos filtrada é tal que supera a capacidade de reabsorção tubular. O volume de líquido que alcança o túbulo distal aumenta nitidamente; sabe-se que a esse nível, mesmo que a atividade antidiurética seja máxima, a reabsorção de água não vai além da necessária para tornar o líquido tubular isosmótico com o filtrado. Dessa maneira, volume grande de líquido isosmótico alcança o duto coletor, onde, no máximo, 5 a 7 ml de água serão reabsorvidos da luz do duto, o que não possibilitará a concentração desse líquido até 1400 mOsm/kg. Assim, quanto maior fôr a quantidade de solutos filtrada, menor será a osmolalidade da urina eliminada. Atinge-se um ponto em que, havendo reabsorção constante de água ao nível do duto coletor, a osmolalidade do líquido intratubular se alterará menos; nesse momento a osmolalidade urinária se aproxima da do plasma.

Com relação à excreção de solutos, os seguintes pontos devem ser, pois, considerados: 1) o volume urinário tem relação com a quantidade de solutos a ser eliminada; 2) quando a quantidade de solutos a ser eliminada é muito grande, haverá grande diurese com densidade urinária baixa; 3) em situações de stress, maior quantidade de água é necessária para eliminar certa quantidade de solutos relativamente à situação normal; 4) todas as afirmações anteriores são válidas, embora o paciente esteja desidratado e, portanto, sob intensa ação antidiurética.

Estabelece-se, assim, situação em que o volume de água total do corpo está diminuindo. A perda de água reflete-se, primariamente, no líquido extracelular, porque este é o compartimento que está em contacto mais direto com o meio exterior. Havendo perda de água, a concentração de solutos extracelulares aumenta, isto é, há aumento da sua osmolalidade. De acordo com o que já foi visto, a água intracelular transfere-se para o extracelular. Há, assim, tentativa de correção do extracelular às custas do intracelular. Dados experimentais demonstram que a depleção de água

é compartilhada pelos dois compartimentos em proporções iguais e que a queda do volume plasmático é proporcional à queda do extracelular<sup>20</sup>.

Com o evoluir da depleção de água, nota-se que a excreção urinária de sódio e cloro cai a níveis muito baixos, enquanto que a de potássio aumenta. A retenção de sódio deve-se, provavelmente, à contração do volume de água extracelular e deve ser mediada pela aldosterona. O potássio transfere-se do intracelular para o extracelular e é eliminado na urina. A retenção de sódio acentua a hipernatremia produzida pela desidratação e a saída de potássio da célula diminui a osmolalidade intracelular. Esses dois fatos podem permitir passagem adicional de água do intracelular para o extracelular, talvez numa tentativa de manutenção da volemia e da circulação sanguínea em nível eficiente.

Na depleção de água, ocorrem, realmente, ligeiro déficit de sódio e déficit de potássio. O déficit de sódio decorre da perda urinária na fase inicial, antes dos mecanismos de ajuste atuarem determinando retenção do íon.

*Sintomas e sinais* — Quando a desidratação é leve, as manifestações são poucas. Estando o indivíduo consciente, queixar-se-á de sede. Nessa fase, a verificação da variação de peso em 24 horas, ou menos, pode ser útil para o diagnóstico.

Em desidratação mais acentuada, verificam-se pele e mucosas secas: mucosa ocular seca e sem brilho, língua ou gengivas e axilas secas e ausência de sudorese. Se o paciente estiver respirando pela boca, não se pode atribuir a ausência de umidade da língua à desidratação. Por outro lado, o paciente pode apresentar febre alta e sudorese e estar desidratando-se justamente por essa razão.

A oligúria com densidade alta pode facilitar o diagnóstico. Lembrar que, se houver diurese osmótica, o volume urinário será grande com densidade baixa. Mesmo na ausência de diurese osmótica, a densidade urinária pode ser baixa e talvez isso se deva à alteração da capacidade de concentração renal, quando a desidratação é acentuada.

Quando a desidratação se acentua aparecem, invariavelmente, alterações de consciência: confusão mental, torpor e coma. Convulsões podem ocorrer. Alterações nervosas foram descritas em indivíduos que se abstiveram, voluntariamente, de ingerir água e em naufragos que dispunham de pouca água. É provável que as alterações nervosas ocorram porque as células nervosas também participam da desidratação celular.

Hipertermia e hiperpnéia são verificadas na desidratação acentuada. Taquicardia e hipotensão arterial podem ser encontradas. Alterações circulatórias são, porém, discretas e ocasionais; colapso circulatório não ocorre com regularidade, não só clinicamente, como também, experimentalmente. Quando a desidratação fôr muito acentuada, porém, a hipotensão arterial e choque ocorrem.

Em doentes que falecem com tal quadro, apenas edema e hemorragias petéquias são encontradas no cérebro<sup>37</sup>. Em crianças com hipernatremia e em animais em que se provocava hipernatremia, hemorragias ao nível do sistema nervoso central também foram encontradas, seja sob forma de hemorragias subdurais ou, com menor freqüência, intracerebrais<sup>23</sup>.

A causa da morte não é bem conhecida. Dados experimentais mostram que pode ser devida a falência respiratória. A experiência clínica mostra que distúrbios acompanhantes (broncopneumonia por exemplo) ou choque com insuficiência renal são causas de morte. Casos há em que a razão da morte não é aparente. Fato positivo é que hipernatremia mantida é, habitualmente, fatal<sup>37</sup>

*Exames de laboratório*<sup>37</sup> — Há aumento da concentração dos solutos no plasma e dos elementos figurados no sangue.

Elevação do hematócrito, da concentração de hemoglobina, da osmolaridade plasmática, do sódio, cloro e proteínas do soro ocorrem. Concentrações de sódio de 170 mEq/l ou mais (até 200 mEq/l) podem ser encontradas. Com freqüência, a concentração de potássio no soro está abaixo dos níveis normais. Há ascensão da uréia sanguínea que, em parte, é devida ao comprometimento da função renal devido à desidratação. A densidade urinária já foi comentada.

*Avaliação da intensidade da depleção de água* — Seria interessante, do ponto de vista clínico, ter-se alguns dados que permitissem avaliar qual a intensidade da depleção.

Marriott<sup>43</sup> dividiu o quadro clínico da depleção de água em três fases evolutivas: a) inicial, em que apenas a sede chama a atenção; o déficit de água é de cerca de 2% do peso do corpo; b) depleção moderadamente grave, que se estabelece em indivíduo que fica de 72 a 96 horas sem ingerir água; os sintomas são sede mais intensa, fluxo salivar diminuído com secura da bôca, astenia, alterações discretas de personalidade; o déficit corresponde a cerca de 6% do peso do corpo; c) depleção muito grave, onde aparecem perturbações mentais nítidas e alterações neurológicas; o déficit de água varia de 7 a 14% do peso do corpo.

A perda de peso em paciente que está em ingestão nula de água é de cerca de 1 kg por dia; a perda é constituída, praticamente, de água. Depleção que atinja 15 a 25% do volume de água total do corpo pode determinar a morte.

*Tratamento* — Água tem de ser reposta por via oral ou venosa.

É usada como tal por via oral, administrada naturalmente ou por sonda. Hidratos de carbono, como a glicose ou mistura de lactose e sacarose, são adicionados à água, preferindo-se não usar concentrações maiores que 10%. Sucos de fruta podem ser dados por terem pouco sódio e apreciável quantidade de potássio; não deveriam ser usados se, devido a queda acentuada da diurese, há a possibilidade da existência de hiperpotassemia.

Por via venosa, água é fornecida com glicose ou frutose. Os hidratos de carbono são metabolizados e a água é distribuída entre os compartimentos extra e intracelular. Deve-se preferir usar concentração a 5% quando a infusão necessita ser rápida. Menor proporção de soluções a 10%, porém, poderá ser usada; mistura de glicose a 5% com frutose a 5% tem vantagens em relação a glicose a 10%, porque a frutose é metabolizada rapidamente, apressa o catabolismo da glicose e a sua reabsorção renal independe da glicose.

Com relação à quantidade a ser administrada, os seguintes itens devem ser considerados: 1) avaliação do déficit atual; 2) avaliação das necessidades diárias; 3) consideração das perdas que continuam a ocorrer.

1) Avaliação do déficit atual — Não se dispendo de dado laboratorial algum, o esquema de Marriott<sup>43</sup> pode ser usado. Assim, para adulto de 70 kg, a perda de água, em desidratação intensa, pode oscilar entre 5 a 10 litros. Quatro a sete litros, no entanto, constituem o déficit de água nos casos de desidratação acentuada relatados na literatura; mais comumente déficits menores, de 1 a 3 litros é que são vistos em adultos<sup>19</sup>.

É útil ter-se em mente que perda rápida e apreciável de peso pode ser considerada como sendo devida a perda de água.

Quando se consegue a dosagem sérica de sódio, a seguinte fórmula é usada para o cálculo do volume atual de água de corpo — desde que não tenha havido, ao mesmo tempo, ganho ou perda de sódio:

$$V_{\text{água}_p} = \frac{[Na_n] \cdot V_{\text{água}_n}}{[Na_p]} *$$

onde:  $[Na_n]$  = concentração normal de sódio do soro

$[Na_p]$  = concentração patológica de sódio do soro

$V_{\text{água}_n}$  = volume total normal de água do corpo

$V_{\text{água}_p}$  = volume total patológico de água do corpo

Admite-se que  $[Na_n]$  seja igual a 140 mEq/l e que  $V_{\text{água}_n}$  seja igual a 60% do peso do paciente. Exemplo: sódio sérico de 170 mEq/l em paciente que, hidratado, pesa 70 kg.

$$V_{\text{água}_p} = \frac{140 \times 42}{170} = 34,5 \text{ litros}$$

O déficit de água será dado pela subtração do valor obtido, patológico, a partir do valor normal. Exemplo: déficit no caso anterior: 42 — 34,5 = 7,5 litros.

2) Avaliação das necessidades diárias — Na rehidratação, a perda através da pele, pulmões e urina deve ser considerada. Deve-se procurar manter o volume urinário, nas 24 horas, em torno de 800 a 1000 ml. Como a diurese é proporcional à quantidade de solutos a ser excretada, é indicado diminuir o catabolismo endógeno e evitar a introdução excessiva de solutos. 75 g de glicose por metro quadrado de superfície do corpo por dia diminuirão o catabolismo endógeno. Hidrolisados de proteínas não devem ser dados, porque não serão aproveitados e levarão a perda adicional de água. Essas considerações são interessantes porque, colocadas em prática, permitem economia de água.

\* Tendo havido perda de água sem perda ou ganho de sódio, pode-se escrever:

$$[Na_n] \cdot V_{\text{água}_n} = [Na_p] \cdot V_{\text{água}_p}$$

onde se segue a fórmula acima apresentada.

3) Perdas de água que continuam a ocorrer devem ser levadas em conta. Naturalmente, o ideal seria eliminá-las.

Analizados, assim, os três itens, deve-se procurar resolver o problema prático, isto é, quanto de água e em quanto tempo deve ser dado ao paciente.

Suponha-se um paciente com 70 kg em que o quadro clínico faz suspeitar perda de 10% do peso em água, isto é, perda de 7 litros. Se se procurar fornecer 1 litro de água para as perdas pulmonares e através da pele e 1 litro para a perda urinária, chega-se a 9 litros de água. Tal quantidade de água não deve, porém, com toda probabilidade, nunca ser dada em um dia. A experiência clínica mostra que a correção deve ser lenta. O corpo parece adaptar-se à hipernatremia; a introdução rápida e excessiva de água, embora ainda aquém das necessidades, pode levar a quadro de intoxicação aquosa<sup>37</sup>. Além disso, o que importa não é chegar ao estado normal em um dia, mas retirar o paciente da faixa perigosa. A correção do erro metabólico é feita em vários dias, lentamente.

Assim, do ponto de vista prático:

1) Em depleção de água grave, 6 a 8 litros de água podem ser dados nas primeiras 48 horas de tratamento (3 a 4 l/dia). Via oral ou venosa são empregadas.

2) De início, não dar líquidos contendo sódio. Glicose a 5% em água destilada na veia é a solução de escolha.

3) Inicialmente, os líquidos venosos podem ser dados na velocidade de 8 a 10 ml por minuto. Diminuir a velocidade a seguir, quando se constatam melhoras como, por exemplo, melhora do fluxo urinário. Se o paciente for idoso ou portador de doença cardiovascular, aconselha-se a reposição lenta de líquidos, tendo o cuidado de se verificar a presença de estertores de bases pulmonares durante a rehidratação. Se o paciente esteve em choque durante certo tempo, deve-se pensar na possibilidade de necrose tubular aguda; nessas condições, a rehidratação deve ser cuidadosa. Se a diurese melhorar nitidamente, a oligúria estava relacionada com a desidratação.

4) Na fase inicial da depleção de água, há perda de pequenas quantidades de sódio. Dessa maneira, quando a rehidratação estiver sendo feita e as reservas de água estiverem alcançando o valor normal pode aparecer pequeno déficit de sódio. Pequenas quantidades de sódio serão dadas, preferencialmente no fim do primeiro dia da rehidratação: 500 ml de solução salina a 0,9 g% ou pouco menos.

5) Foram assinaladas a depleção de potássio e a hipopotassemia. Potássio deverá ser dado: 60 a 80 mEq/dia\*. Se houver choque e oli-

\* Como um átomo de potássio substitui um átomo de hidrogênio, o peso atômico do potássio corresponde ao equivalente-grama, isto é, 39,1 g correspondem a 1 Eq ou 1000 mEq; 80 mEq correspondem a 3,1 g de potássio. Potássio pode ser dado na veia sob forma de cloreto de potássio. Há no comércio, ampolas de cloreto de potássio a 19,1%; 3,1 g de potássio correspondem a 5,9 g de cloreto de potássio, que estão contidas em 31 ml de solução a 19,1%.

gúria extrema ou anúria, o potássio não deve ser infundido. Convém esperar que a pressão arterial volte ao normal e que o paciente tenha diurese apreciável; quando a diurese chegar a 700 a 800 ml ou pouco mais, é que se considerará se se deve dar potássio ou não. O ideal, ainda, seria ter-se dosagem no sôro. Não sendo isso possível, a introdução de potássio será feita com cuidado: 40 mEq no fim do primeiro dia de reidratação ou, talvez melhor, no segundo dia, após constatação de boa diurese.

6) Procura-se remover a causa da depleção da água. A pitressina, por exemplo, será dada no diabetes insípido.

#### DEPLEÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

No item anterior, foram estudadas as situações em que havia diminuição do volume da água total do corpo. Referiu-se que havia, também, perda de sódio, embora muito pequena. Agora, serão examinadas as condições em que há diminuição não só do volume da água total do corpo, mas, também, diminuição apreciável da quantidade de sódio total.

A sinonímia é extensa: desidratação hipotônica, perda de sódio em excesso em relação à de água, perda de água e sal ou depleção de sódio. A designação depleção de sódio e água é interessante porque revela a importância dos dois componentes na produção do quadro clínico. Há, também, a palavra francesa *déchloruration* e a designação de Moore *desalting water loss* para a mesma situação.

A perda de sódio e água pode ocorrer nas seguintes proporções: a) perda discreta de sódio e acentuada de água; exemplo: sudorese, quando pode haver espoliação de 30 ou 40 mEq de sódio para cada litro de água perdido; b) perda de sódio e de água na proporção em que existem no líquido extracelular; exemplo: diarréia, com eliminação de cerca de 140 mEq de sódio e de um litro de água; c) perda excessiva de sódio; exemplo: fístula pancreática, onde pode ser eliminado um litro de água com 180 mEq de sódio.

Como foi assinalado anteriormente, há autores que também usam a denominação desidratação para esse grupo de situações. Talvez seja melhor reservar esse termo para as condições estudadas no item anterior, onde há, praticamente, perda pura de água, isto é, onde, realmente, há desidratação.

*Etiologia* — Já foi comentado que, quando a ingestão de sódio é diminuída a níveis muito baixos, após fase inicial, há adaptação do organismo que passa a economizar avidamente o íon.

Nessas condições, mesmo que se mantenha a ingestão em níveis baixos, durante muito tempo, o indivíduo não desenvolverá quadro clínico relacionado à diminuição da quantidade total de sódio do corpo. Conclui-se, pois, que, para o aparecimento da depleção de sódio, é preciso que o paciente esteja ou eliminando secreções normais em excesso (sudorese excessiva) ou eliminando líquidos que, normalmente, seriam reabsorvidos (vômitos). Como tais líquidos contêm quantidade variável de sódio, dé-

ficits de sódio aparecerão. Entretanto, se a ingestão de sódio fôr mantida, o déficit poderá não aparecer. Exemplo: paciente apresentando sudorese abundante (cêrca de dois litros) pode eliminar 60 mEq de sódio pelo suor; se ingerir 150 mEq de sódio, corrigirá êsse déficit e poderá fornecer ainda 90 mEq de sódio para a excreção urinária.

Os fatos são diferentes quando a função renal está alterada como ocorre em certas nefropatias. Nessas condições, a economia de sódio não tem a eficiência vista em indivíduos normais. Em pielonefrites crônicas, por exemplo, se a ingestão de sódio fôr reduzida a níveis muito baixos, aparecerá depleção do catión porque a excreção urinária de sódio não diminui paralelamente à ingestão.

Na depleção de sódio e água, portanto, os seguintes pontos devem ser cuidadosamente analisados: a) composição e volume do líquido perdido; b) nível da ingestão de sódio durante o estabelecimento do desequilíbrio; c) estado das funções renais.

1. Sudorese — Referiu-se que a concentração de sódio no suor é variável em indivíduos normais. Contudo, ela é sempre mais baixa que a concentração de sódio sérico. Nessas condições, sudorese excessiva determina perda maior de água que de sódio e, portanto, estaria mais relacionada ao quadro da depleção de água. Se, entretanto, o paciente ingerir grandes quantidades de água sem sódio devido à sede, o déficit de água será corrigido, mas não o de sódio<sup>56</sup>.

Na mucoviscidose, doença observada em crianças com infecções respiratórias repetidas e insuficiência pancreática com esteatorréia, as glândulas sudoríparas produzem suor com concentrações muito elevadas de sódio, em tôrno de 120 mEq/l ou mais. Essas crianças exibem quadros de depleção de sódio e água com mais freqüência na época quente do ano, seja por sudorese excessiva ou por sudorese associada a vômito e diarréia<sup>61</sup>.

Em queimaduras e nas lesões dermatológicas exsudativas, há perda, através da pele, ou acúmulo, nela, de líquido contendo sódio.

2. Secreções digestivas — Grandes quantidades de água e electrólitos são secretados no estômago e intestinos diariamente. O volume secretado oscila entre 7,5 a 10 l, representando 20 a 25% da água total do corpo. A quantidade de sódio é de cêrca de 1000 mEq, isto é, cêrca de 1/3 do sódio total do corpo. Normalmente, água e electrólitos passam às porções mais distais do intestino onde são reabsorvidos em grande parte no íleo e, também, no colo proximal.

Tôdas as secreções têm composição semelhante à do extracelular, com algumas variações. No estômago, quando o suco é ácido, sódio é substituído por hidrogênio. Cloro e bicarbonato são os principais ânions. Cloro predomina no conteúdo ácido do estômago, mas à medida que se desce no tubo digestivo, a concentração do íon bicarbonato aumenta e tem-se secreções mais alcalinas. A concentração de potássio no estômago pode ser 2 a 5 vezes maior que a do líquido extracelular. Nos líquidos restantes, porém, a sua concentração é praticamente idêntica à do extracelular.

Tôdas as situações citadas a seguir podem, pois, causar depleção considerável de sódio e água: vômitos, aspiração gástrica ou intestinal por sondas, drenagem biliar ou pancreática, fístulas biliar e pancreática,

Tabela 4 — VOLUME DAS SECREÇÕES DIGESTIVAS PRODUZIDAS EM 24 HORAS POR ADULTO DE TAMANHO MÉDIO. RETIRADO DE GAMBLE<sup>30</sup>

Saliva	1500 ml
Secreção gástrica	2500 ml
Bile	500 ml
Suco pancreático	700 ml
Mucosa intestinal	3000 ml
<b>Total</b>	<b>8200 ml</b>

diarréias agudas ou crônicas, esteatorréia, ileostomia, cecostomia, uso de resinas troca-íons. Do ponto de vista prático interessa lembrar:

1) Gastrenterite aguda por intoxicação ou toxiinfecção alimentar; o quadro clínico inclui vômitos e diarréia.

2) Obstrução pilórica por úlcera duodenal ou gástrica (pré-pilórica) estenosantes e por neoplasia do estômago. Há vômitos repetidos, tipo estase.

3) Pancreatite aguda — Quadro doloroso abdominal agudo acompanhado de vômitos.

4) Aspiração de grandes quantidades de suco gástrico em pós-operatório.

5) Na deficiência de produção de secreção externa na pancreatite crônica, gorduras podem ser absorvidas de modo insatisfatório o que condiciona o aparecimento de diarréia e esteatorréia. Nessa condição, as fezes são volumosas, contendo grandes quantidades de sódio e potássio.

6) No nosso meio, diarréia intensa pode ser causada por infestação intestinal maciça de larvas de *Strongyloides stercoralis*.

7) Diante de diarréia crônica, lembrar a possibilidade do síndrome de malabsorção intestinal: doença celíaca, espru tropical, moléstia de Whipple, linfossarcomas, moléstia de Hodgkin (com comprometimento de gânglios mesentéricos), doença de Crohn. Em tôdas essas situações, a perda de electrólitos pelas fezes pode ser bastante intensa.

8) Mais recentemente, descreveu-se síndrome que consta de quadro doloroso epigástrico recidivante — tipo úlcera péptica — e diarréia (síndrome de Zollinger-Ellison). Trata-se de adenoma ou adenomas múltiplos e hiperplasia de células não-beta das ilhotas de Langerhans; admite-se que tais células secretem hormônio semelhante à gastrina, o que explica

a secreção ácida intensa do estômago e a recorrência da ulceração péptica. A diarréia e a esteatorréia seriam devidas ao baixo pH do suco jejunal alto, que dificulta a ação dos fermentos pancreáticos<sup>66</sup>. Há, porém, relatados na literatura, casos de adenomas desacompanhados de hipersecreção clorídrica e ulceração péptica, nos quais a diarréia é a principal manifestação<sup>49, 50</sup>.

9) Diarréia mucosa ou aquosa intensa com sinais acentuados de depleção de sódio e água — hipotensão arterial, choque, oligúria, uremia — foi também descrita em certos tumores papilíferos do reto<sup>67</sup>. O volume de líquido perdido pelo reto, por dia, pode chegar a 1,5, 2 e até 3 litros. O líquido é geralmente isotônico em relação ao sódio, mas sua concentração de potássio é alta, chegando a 50 a 90 mEq/l. Déficits de água, sódio e potássio alcançam níveis perigosos.

10) O estabelecimento de ileostomia determina, na fase inicial, perda marcada de água e electrólitos. A depleção de sódio pode ser maciça, estabelecendo-se comprometimento circulatório no pós-operatório imediato.

11) Retocolite ulcerativa grave.

12) Diarréia profusa pode ser também vista na enterocolite pseudo-membranosa, condição que aparece ocasionalmente em indivíduos em mau estado geral, em pós-operatório e após o uso de antibióticos de largo espectro.

13) Nas obstruções mecânicas de intestino delgado, grande quantidade de líquido extracelular passa para a luz intestinal e aí se acumula, não sofrendo reabsorção. Essa quantidade atinge vários litros nas 24 a 48 horas após estabelecimento da obstrução; parte dela é eliminada pelos vômitos.

14) Fístulas entre alças intestinais altas e baixas e fístulas entre alças jejunais ou ileais e parede abdominal e fístulas pancreáticas levam a depleção de electrólitos, quando a drenagem de líquido for grande.

Nas tabelas 5 e 6 são apresentadas as concentrações de electrólitos em várias secreções digestivas e em secreções digestivas anormais.

3. Perdas renais — a) Doenças intrínsecas. I. Nefropatias crônicas. Nas nefropatias crônicas, quando se instala a insuficiência renal, sódio pode ser perdido pela urina, embora haja concomitante diminuição da filtração glomerular e, portanto, menor quantidade de sódio filtrada. A *nefrite com perda de sal* não é um tipo especial de doença renal; é uma das manifestações de várias doenças renais crônicas. A perda de sódio pode ser devida ao seguinte: 1) a queda da filtração glomerular determina ascensão da concentração de uréia do sangue, em consequência do que se estabelece diurese osmótica e, segundo alguns, também salurese osmótica; 2) a troca de sódio com hidrogênio produzido nos túbulos está reduzida por causa de alteração tubular; 3) o efeito da aldosterona na troca de sódio com o potássio ao nível do túbulo distal pode, também, estar alterado.

Tabela 5 — COMPOSIÇÃO ELECTROLÍTICA DE SECREÇÕES GASTRINTESTINAIS. OS NÚMEROS ENTRE PARÊNTESES REPRESENTAM VALORES MÍNIMO E MÁXIMO. O OUTRO NÚMERO REPRESENTA A MÉDIA

	Na + mEq/l	K + mEq/l	Cl— mEq/l	HCO <sub>3</sub> — mEq/l
Saliva	44 (16-78)	20,4 ( 9-29)	—	—
Suco gástrico normal	42 (16-59)	9,7 ( 6-13)	—	—
Suco gástrico com acidez elevada	19-55	11-16	94-144	—
Suco gástrico com acidez baixa	100	45	115	—
Suco pancreático	141,1 (113-153)	4,6 ( 3-7 )	76,6 (54-95)	121
Bile	148,9 (131-164)	4,98 ( 3-12)	100,6 (89-118)	40
Secreção de intestino delgado alto	111 (85-150)	4,6 (2,3-8,0)	104 (45-125)	31
Secreção de intestino delgado baixo	117 (85-118)	5,0 (2,5-8,0)	105,0 (60-127)	—

Tabela 6 — COMPOSIÇÃO ELECTROLÍTICA DE SECREÇÕES GASTRINTESTINAIS EM SITUAÇÕES ANORMAIS. OS NÚMEROS ENTRE PARÊNTESES CORRESPONDEM AOS VALORES MÍNIMO E MÁXIMO. O OUTRO NÚMERO REPRESENTA A MÉDIA

	Na + mEq/l	K + mEq/l	Cl— mEq/l	HCO <sub>3</sub> — mEq/l
Ileostomia recente	129,4 (105-144)	11,2 ( 6-29)	116,2 (90-136)	—
Ileostomia antiga	46	3,0	21,4	—
Cecostomia	79 ( 45-135)	20 ( 5-45)	45 (18-88)	—
Fezes estearorreicas <sup>11</sup>	Até 1000 ml: 100 mEq/dia Até 3000 ml: 170 mEq/dia	Até 100 mEq/dia	—	—

Deve-se notar, entretanto, que não é grande a frequência de quadro franco de depleção de sódio e água nesses doentes. A experiência clínica mostra que a depleção surge quando dietas muito pobres em sódio são fornecidas a nefropatas crônicos na suposição de que os rins desses doentes estão retendo sódio ao máximo. Comparando a evolução de glomerulonefrites crônicas e pielonefrites crônicas, Kleeman<sup>36</sup> verificou que, entre as primeiras, 4 de 33 casos e entre as pielonefrites, 19 de 55 casos desenvolveram déficits pequenos de sódio quando era fornecida dieta contendo 200 mg do íon. Nesses casos, o quadro clínico piorava devido à depleção de sódio, com acentuação da uremia.

Há casos mais raros em que a perda de sódio é, realmente, mais intensa. Quadro idêntico pode ser encontrado em hidronefrose ou em doença renal policística.

É preciso lembrar que quando a filtração glomerular cai a nível crítico, começa a ocorrer retenção de sódio. Em presença de oligúria acentuada, insuficiência cardíaca congestiva e hipoproteinemia, retenção de sódio e não perda é que é encontrada.

II. Fase diurética da insuficiência renal aguda. Na fase evolutiva da necrose tubular aguda em que a diurese se restabelece, a elevada carga osmótica apresentada aos túbulos e a reabsorção tubular defeituosa de água e sódio condicionam concentração de electrólitos urinários mais ou menos fixa, independente da concentração sérica e da ingestão. A urina é, geralmente, hipotônica com concentração de sódio e cloro em torno de 50 mEq/l. Se a restrição de sódio e água fôr mantida nessa fase, déficits de sal e água ocorrerão.

Na fase oligúrica, quantidades excessivas de sódio e água podem ter-se acumulado por erro terapêutico, de modo que, na fase diurética, poliúria e excreção excessiva de sódio correspondem à eliminação dos excessos. Sendo tal fato interpretado como incapacidade do rim de reter corretamente água e sódio, quantidades equivalentes ou maiores são repostas; nessas condições poliurias e natriureses cada vez maiores são observadas. Não se trata, realmente, de incapacidade tubular de reter o sódio; a excreção maior do íon é condicionada pela terapêutica incorreta.

b) Acidose diabética. Na descompensação diabética, com o estabelecimento de cetose e acidose, estabelece-se depleção apreciável de sódio e água. As causas da depleção são: 1) Hiperglicemia, que determina "salurese osmótica" Quando a hiperglicemia é elevada, a glicose filtrada ultrapassa a capacidade de reabsorção tubular; certa porção dela, portanto, está presente no túbulo proximal e essa porção limita a reabsorção de água. Em consequência, há queda da concentração de sódio nesse ponto, o que parece impedir o transporte ativo de sódio da luz tubular para o líquido intersticial. Nessas condições, maior quantidade de sódio é oferecido às porções distais do néfron, excedendo sua capacidade de reabsorção, do que resulta perda urinária maior. 2) Na descompensação diabética, a produção de corpos cetônicos acelera-se, com hipercetonemia e cetonúria; o pH do extracelular, em consequência, mostra tendência a mover-se para o lado ácido. Mecanismos de defesas renais, pulmonares e celulares procuram corrigir a variação do pH. Os mecanismos renais

incluem entre outros, produção de amônia, troca de sódio por hidrogênio e aumento da excreção de fosfatos monobásicos; procuram, em parte, promover economia de sódio. Se, porém, a perturbação inicial não fôr corrigida, êles não serão suficientes e quantidades apreciáveis de sódio são perdidas na urina ligadas a compostos ácidos. 3) Vômitos, que aparecem na evolução do quadro clínico, determinam perda adicional de sódio.

A depleção de sódio, observada na literatura, oscila entre 300 e 700 mEq aproximadamente; a perda de água, para indivíduo de 70 kg, do sexo masculino, oscila entre 6,3 e 8,0 l.

Em outras formas de acidose metabólica, como na cetose de jejum e nas acidoses metabólicas de outras origens, pode haver, também, depleção de sódio por causa da eliminação do íon com os compostos ácidos.

c) Drogas diuréticas. O uso de drogas eliminadoras de sódio no tratamento de edemas pode determinar excreção acentuada do íon com déficit no corpo. É o caso da acetazolamida, diuréticos mercuriais e tiazídicos. O quadro é, porém, extremamente raro<sup>5, 42</sup>. É interessante mencionar que há duas possibilidades com relação a êsse problema: 1) Paciente cardíaco ou cirrótico que é tratado, vigorosamente, com dieta muito pobre em sódio, com acidificantes e mercuriais, associados ou não a tiazídicos poderá apresentar diureses grandes, com remoção total de edemas e ascite e desaparecimento da dispnéia, mas se queixará de astenia, cainbras e apresentará hipotensão arterial. Nesse paciente, é provável que a espoliação de sódio tenha sido grande e que haja depleção de sódio<sup>29</sup>. 2) Paciente edemaciado, que respondeu mal a tôdas essas medicações e que, também, desenvolve quadro de astenia e hipotensão arterial com oligúria e uremia<sup>32, 43, 55, 68</sup>; a dosagem de sódio sérico revela hiponatremia às vêzes acentuada: nesse caso, porém, não há depleção de sódio; dados da literatura mostram, realmente, que êsses pacientes, sempre, têm sódio total permutável acima do normal<sup>71</sup>.

d) Insuficiência do córtex supra-renal. Insuficiência do córtex da supra-renal pode ser primária ou secundária a pan-hipopituitarismo. No primeiro grupo, pode-se ter insuficiência permanente ou temporária. Adrenalectomia bilateral, atrofia idiopática, processos inflamatórios como tuberculose e blastomicose e processo tumoral podem causar insuficiência permanente. Insuficiência temporária pode ser verificada após administração prolongada de ACTH ou de esteróides exógenos e após remoção de adenoma supra-renal com atrofia secundária da glândula oposta. A insuficiência temporária dura dias ou meses, pode manifestar-se apenas quando o paciente é exposto a stress de traumatismos, intervenções cirúrgicas e infecções graves.

A "crise" supra-renal ou insuficiência aguda resulta de déficit absoluto ou relativo de esteróides da supra-renal em consequência da suspensão de hormônios ou stress súbito (traumatismos, cirurgia ou infecção).

Está demonstrado experimentalmente, que a deficiência de aldosterona determina diminuição da capacidade de reabsorção tubular máxima de sódio. Em indivíduo adulto com insuficiência supra-renal, a perda de sódio raramente excede 150 a 200 mEq/dia, o que sugere que tôda a reabsorção tubular proximal de sódio é independente da aldosterona e

que esta deve agir no túbulo distal e no duto coletor. É possível, pois, ter-se situação em que há acentuada depleção de sódio.

Quando a ingestão de sódio é restringida, há perda renal do íon. A excreção do sódio não continua, porém, inalterada. Há, como no indivíduo normal, uma acomodação, de modo que a excreção urinária diminui com o correr do tempo. A razão disso é que processando-se economia renal mais lentamente do que no normal, estabelece-se certa depleção de sódio, que determina diminuição do volume de líquido extracelular, da volemia e da filtração glomerular. Nessas condições, diminui bastante a quantidade filtrada de sódio, o que explica a baixa do sódio urinário. Assim, se em fase inicial, o doente excretava 150 mEq de sódio por dia, passa, a seguir, a excretar 25 a 30 mEq.

Crise aguda pode, porém, ocorrer sem depleção de sódio, com concentrações séricas de sódio e potássio alteradas (hiponatremia e hiperpotassemia) ou não. É o que acontece após início de infecção aguda, ainda que com terapêutica hormonal adequada de manutenção. Swingle<sup>69</sup> mostrou que a interrupção da administração de esteróides em cães adrenalectomizados, condicionava o aparecimento de choque, hiponatremia e hiperpotassemia. Mantendo cães em jejum absoluto e sem administração alguma de sódio e água, as alterações eram completamente corrigidas pela administração de grandes doses de 2-metil, 9-alfa-fluor-hidrocortisona. As idéias de Swingle eram que o hormônio exercia influência importante na distribuição de água, sódio e potássio no organismo: na falta de hormônio, água e sódio deslocavam-se para tecidos, conectivo ou osso, determinando a hiponatremia, queda do extracelular e da volemia; o movimento era inverso quando o hormônio era administrado e, daí, a normalização da volemia e da hiponatremia. É possível, por outro lado, que a melhora do tônus vascular explique a melhora da volemia, da hemodinâmica renal e, em conseqüência, das alterações electrolíticas. De qualquer modo, o que importa ter em mente é que crise aguda pode aparecer sem que haja depleção de sódio e água.

Hipoadosteronismo primário — Trata-se de deficiência pura de aldosterona. Pacientes nos quais se comprova ausência de qualquer doença renal exibem perda urinária acentuada de sódio com hiponatremia e hiperpotassemia. Alterações do ritmo cardíaco correlacionadas com hiperpotassemia podem ser vistas, como bloqueio AV total ou síndrome de Stokes-Adams. A resposta favorável aos mineralocorticóides é rápida.

Insuficiência hipofisária anterior — A insuficiência supra-renal secundária à insuficiência hipofisária de longa data pode exibir quadros de depleção de sódio moderada ou grave. Em situação recentemente desenvolvida, desde que pacientes estejam sob terapêutica glicocorticóide, a conservação renal de sódio pode ser ótima, mesmo quando lhes seja fornecida dieta com reduzida quantidade de íon.

e) "Perda cerebral de sal" É situação que se segue a várias formas de lesão cerebral: acidentes vasculares cerebrais, incluindo hemorragia subaracnóideia, encefalites, polioencefalite bulbar e lesões localizadas como tumores.

A excreção de sal pela urina acha-se aumentada, não havendo diminuição após restrição dietética de sódio. ACTH ou DOCA não alteram

êsse balanço negativo. Demonstrou-se não haver hipofunção da supra-renal e afastaram-se, também, nas verificações necroscópicas, patologias renal e supra-renal. Acredita-se que o defeito consista em diminuída reabsorção de sódio ao nível do túbulo proximal, o que determina oferta de grandes quantidades do íon ao túbulo distal. Nesse local, é possível que a reabsorção aumente, mas, de qualquer forma, quantidade apreciável é perdida na urina. A reabsorção aumentada de sódio nesse nível poderia explicar a secreção e, portanto, eliminação urinária maior de potássio. Essa hipótese justifica, também, a ausência de hiperpotassemia no quadro clínico (realmente, pode haver até déficit de potássio).

A hiponatremia pode chegar a níveis muito baixos, de 120, 115 mEq/l de soro. É preciso referir que muitos desses casos provavelmente resultem de secreção inadequada de hormônio antidiurético. A existência de um verdadeiro síndrome de perda cerebral de sal não pode, porém, ser excluída.

4. Outras vias de perda de sódio — Sódio pode ser perdido a partir de cavidades serosas como em paracenteses, nas ascites e nas toracocenteses repetidas; também devido a drenagem cirúrgica de qualquer grande cavidade.

*Fisiopatologia* — Em tôdas as situações clínicas apresentadas anteriormente, há perda de água e sódio, embora não necessariamente nas proporções em que existem no corpo. O líquido perdido tem, pois, características semelhantes ao extracelular e é êste compartimento o mais comprometido. O volume plasmático diminui, acompanhando a queda do volume de líquido extracelular. O débito cardíaco e o retorno venoso diminuem. Vasoconstrição reflexa mantém a pressão arterial central durante certo tempo, mas há vasoconstrição na área esplâncnica de modo que o fluxo sanguíneo renal e esplâncnico diminuem. A pressão arterial cai a seguir, podendo haver choque. Pioram as condições circulatórias renais, com queda acentuada da filtração glomerular e aparecimento de insuficiência renal (pré-renal), oligúria e uremia<sup>20</sup>

Alterações da osmolalidade plasmática — 1. No líquido extracelular, para cada litro de água há 140 mEq de sódio. Supondo-se perda de líquido que contenha 70 mEq de sódio por litro, o sódio do corpo difunde-se em volume menor, de modo que sua concentração aumenta nesse compartimento. Há, portanto, hipernatremia e aumento da osmolalidade plasmática. Quando o líquido perdido tiver características iguais às do extracelular, não há alteração da concentração de sódio sérico e da osmolalidade plasmática. Outra situação é a em que há perda de secreção que contenha altas concentrações de sódio; a quantidade menor de sódio que fica no corpo difunde-se em volume relativamente maior, de modo que a concentração do íon no extracelular diminui, havendo queda também da osmolalidade.

Exemplos: Suponha-se volume extracelular "funcional" de 15 litros, contendo  $15 \times 140 = 2100$  mEq de sódio.

a) Perda de 1 litro de água com 70 mEq de sódio:

Volume extracelular = 14 l

- Sódio total = 2030 mEq  
Concentração do sódio no líquido extracelular = 145 mEq/l
- b) Perda de 1 litro de água com 140 mEq de sódio:  
Volume extracelular = 14 l  
Sódio total = 1960 mEq  
Concentração do sódio no líquido extracelular = 140 mEq/l
- c) Perda de 1 litro de água com 200 mEq de sódio:  
Volume extracelular = 14 l  
Sódio total = 1900 mEq  
Concentração de sódio no líquido extracelular = 135,7 mEq/l

Em qualquer das situações anteriores, entretanto, o que mais freqüentemente se encontra, nas fases iniciais da depleção de sódio e água, é a manutenção da concentração do sódio sérico e, também, da osmolalidade plasmática em nível normal. Atividade antidiurética é que corrigirá os desvios de concentração; assim, quando há hiponatremia, há inibição da liberação de hormônio antidiurético de modo a ser possível eliminação renal maior de água com correção da hiposmolalidade. Este é interessante meio de defesa de que o corpo lança mão contra variações do meio interno. Em fases iniciais de perturbações do metabolismo de água e sódio, a tendência é controlar, com mais cuidado, concentração do que volume dos líquidos do corpo.

2. Quando em qualquer das situações em que há perda de sódio e água, o tratamento, oral ou venoso, consta apenas de água (água, solução glicosada); o déficit de água é corrigido, mas o de sódio não o é, criando-se estado de depleção pura de sódio. Nessas condições, o volume do extracelular é corrigido em parte, mas a concentração do sódio nesse compartimento cai, aparecendo hiponatremia e hiposmolalidade plasmática.

3. Em fases mais adiantadas da depleção, há outras alterações que condicionarão hiponatremia. Uma delas é a diminuição do volume do extracelular que, alcançando determinado grau, constitui estímulo para liberação do hormônio antidiurético. Aparece oligúria apesar da presença de hiponatremia.

Por outro lado, água endógena é produzida em maior quantidade. Provém das células e da oxidação intensificada das gorduras. Quase sempre o paciente está ingerindo menor quantidade de alimentos nessa fase, de modo a estar em déficit calórico; essa é a razão da aceleração da queima das gorduras. As células cedem água ao extracelular devido à situação especial de stress que acompanha a doença aguda. A água originada pelo catabolismo das gorduras e cedida pelas células não tem sódio. Essa água extra é deficientemente eliminada pelo rim por causa da atividade antidiurética exagerada, ficando no compartimento extracelular, onde agrava a hiponatremia.

Os comentários anteriores mostram que, quando há depleção de sódio e água e hiponatremia, o quadro está mais avançado, é mais intenso e mais grave. Hiponatremia significa que os ajustes iniciais que procuram manter a concentração às custas do volume não estão mais atuando ou são inadequados ou, mesmo, indesejáveis.

Alterações do volume de líquido intracelular — A variação do volume de líquido intracelular está, em parte, ligada à osmolalidade e, portanto, à concentração de sódio no líquido extracelular. 1) Se as perdas evoluírem de modo que a concentração sérica de sódio permaneça inalterada, poder-se-ia imaginar que não houvesse alteração significativa do volume de líquido intracelular. Deve, porém, ser considerado que, junto a perda de água e sal há, também, espoliação de potássio. O potássio transfere-se das células para fora, de modo que pode haver queda da osmolalidade intracelular, com oferta de água intracelular ao extracelular. Assim, certa diminuição do volume de líquido intracelular deve ocorrer nesses casos. 2) Na acidose diabética, a hiperglicemia condiciona elevação nítida da osmolalidade extracelular, de modo que a água intracelular transfere-se para o intersticial. A desidratação intracelular pode ser intensa. 3) Quando a hiponatremia é acentuada, o movimento de água se processa no sentido inverso, determinando hiperhidratação celular. Nessas circunstâncias pode-se declarar quadro de intoxicação aquosa; animais deplecionados em sódio e tratados com soluções glicosadas exibem tal quadro.

Alterações do volume de líquido extracelular — A contração do volume extracelular é fenômeno constante. Deve-se à perda de sódio e água e, também, à hiponatremia e hiposmolalidade, que desviam água para o interior da célula. Em cães deplecionados em sódio, verifica-se que, apresentando quedas de 10% do volume de água total, a queda do extracelular era de 31% e a do intracelular de 2% em relação aos valores respectivos iniciais<sup>19</sup>. Em depleção aguda, em cachorros, demonstrou-se que 70% do sódio perdido provinham do plasma, do líquido intersticial e linfa<sup>51</sup>. Esses dados mostram a relação entre perda de sódio e contração do extracelular.

Volume plasmático — Alguns estudos demonstraram que a queda do volume plasmático não é proporcional à queda do volume do líquido extracelular. A queda da volemia é desproporcionalmente maior e há possibilidade que se relacione com a diminuição das proteínas plasmáticas totais circulantes<sup>20</sup>. A queda da volemia condiciona a hipotensão arterial e o choque.

Sódio — Aspectos relacionados com o sódio sérico já foram discutidos. O papel de certos tecidos que são verdadeiros reservatórios de sódio, deve ser comentado. Osso, por exemplo, tem quantidade considerável de sódio. Inúmeros dados experimentais têm demonstrado que o sódio ósseo pode ser liberado em várias situações como em acidose metabólica, em depleção crônica de sódio, diurese mercurial e em adrenalectomia bilateral<sup>4, 52</sup>. Conseguiu-se verificar, no homem, que na depleção aguda, grandes perdas para o exterior podem ocorrer sem alteração da concentração de sódio sérico. Julga-se que isso seja devido em parte ao movimento de sódio a partir do osso. Os dados não indicam que a fração não permutável participe desses deslocamentos.

O condroitin-sulfato do conectivo também pode ter papel nesses processos de reajuste. Já foi comentado que o condroitin-sulfato pode man-

ter ligado a si sódio em altas concentrações, osmoticamente inativo. Em animais, demonstrou-se que o teor de sódio da cartilagem diminui na depleção do íon.

A importância clínica desses dados reside na possibilidade de perdas de sódio para o meio exterior serem repostas às custas de sódio localizado principalmente em osso e, também, em cartilagem e tecido conectivo denso. Provindos desses locais, o sódio transferir-se-ia para o extracelular funcional corrigindo-o. Kerrigan<sup>34</sup> estudando 13 crianças com gastrenterite e hipernatremia, mostrou que, nelas, o sódio permutável total estava diminuído e que o espaço-bromo, que mede o líquido extracelular funcional estava normal e, mais vezes, aumentado. Nessas condições, sódio deve ter sofrido redistribuição no interior do organismo.

Potássio — Perda de potássio é concomitante com a de água e sódio. O stress agrava a situação, promovendo maior excreção de potássio pela urina, em troca pelo sódio, ação mediada por alterações da atividade adrenocortical.

Com relação ao potássio extracelular, sua concentração aumenta nos indivíduos oligúricos e anúricos, mesmo que a quantidade total no corpo esteja diminuída.

*Sintomas e sinais* — Quando a depleção de sódio e água for leve, poucos sintomas estarão presentes. Incluem manifestações gerais como astenia, apatia e anorexia. O paciente pode queixar-se de tonturas e vertigens quando assume posição erecta. Em situação mais avançada, vertigem e lipotímia são mais freqüentes; a pressão arterial sistólica, partindo de nível normal, pode cair a cerca de 90 mmHg. Quando a depleção for mais intensa, aparecem, vômitos, hipotensão arterial e choque.

As extremidades apresentam temperatura mais baixa que as porções centrais; turgor cutâneo diminui, evidenciado pela demora da prega cutânea, feita pelo beliscamento da pele, em desfazer-se. Globos oculares apresentam tônus diminuído; aparecem cainbras musculares e taquicardia.

Em fases iniciais pode não haver oligúria, mas esta estabelece-se a seguir. O choque pode determinar necrose tubular aguda. A morte ocorre por insuficiência circulatória periférica.

*Exames de laboratório* — Desde que não haja perda concomitante de sangue, há ascensão do hematócrito graças à contração do volume do líquido extracelular e da volemia.

Osmolalidade plasmática, sódio e cloro séricos estão normais em fases iniciais, mas seus valores diminuem nas fases avançadas. Concentração de potássio sérico pode estar normal ou diminuída nas fases iniciais, mas, quando se estabelece oligúria, a tendência é em direção à hiperpotassemia. CO<sub>2</sub> total do corpo: se houver perda de líquidos com pH ácido (suco gástrico de casos de úlcera duodenal), os valores de CO<sub>2</sub> serão altos; caso contrário, serão baixos. No primeiro caso, tem-se alcalose metabólica; no segundo, acidose metabólica. Quando a oligúria e anúria se estabelecem, há retenção renal de compostos ácidos, o que

determina acidose metabólica. Na oligúria ou anúria há, também, aumento de concentração de uréia do sangue.

✓ *Avaliação da intensidade da depleção de sódio e água* — Marriott<sup>44</sup> classifica a intensidade da depleção de sódio em três graus: 1.º) Depleção leve a moderada, quando há, apenas, astenia, tonturas e mal estar na posição erecta; o déficit de sódio pode chegar a 600 mEq. 2.º) Depleção moderada a grave, quando, além dos sintomas anteriores, há náuseas, vômitos e discreta queda da pressão arterial sistólica; o déficit de sódio é da ordem de 600 a 900 mEq. 3.º) Depleção grave a muito grave, com vômitos, torpor, hipotensão arterial e choque; o déficit de sódio é de 900 a 1500 mEq.

O próprio autor assinala que essa classificação deve servir como guia para informações grosseiras sobre o déficit de sal do corpo e que deve ser usada, em cada caso, com cautela e reservas. Realmente, dados inúmeros da literatura mostram que os déficits de sódio encontram-se, com mais freqüência, em níveis mais baixos do que os apontados acima. Em acidose e coma diabéticos e em obstrução pilórica, por exemplo, os déficits mais comumente encontrados, em adulto de porte médio, oscilam entre 300 a 600 mEq de sódio. Em cetoacidose diabética intensa, déficits de 350 a 910 mEq foram verificados.

Déficit que diminua a quantidade de sódio extracelular para 50% do valor inicial pode determinar a morte por colapso circulatório. Isso corresponde a perda de 14 mEq de sódio por quilograma de peso ou, em adulto de 70 kg, a perda de cerca de 1000 mEq.

*Tratamento* — Demonstrou-se experimentalmente que a reposição de líquidos não contendo sódio é prejudicial em situação em que há depleção de sódio e água. A introdução de solução glicosada, em animais com déficit de sódio, podia melhorar o volume extracelular e a volemia; a função cardiovascular, no entanto, piorava. Além disso, os animais exibiam convulsões por intoxicação aquosa. A introdução de água agrava a hiponatremia e a hiposmolalidade extracelular, o que explica o quadro da intoxicação aquosa. É importante, pois, administrar-se sódio e água. A administração de sódio e água determina considerável melhora da eficiência circulatória, embora não a restaure completamente ao normal.

*Tipos de líquidos* — Os dados anteriores mostram que a água e sódio devem ser administrados nessas condições. As soluções salinas podem ser isotônicas, contendo 0,9 g% de cloreto de sódio, ou 155 mEq/l de sódio e 155 mEq/l de cloro\*; hipotônicas, contendo 0,225 g% a 0,45 g% e hipertônicas, contendo 3 g% ou 5 g%.

Com relação à quantidade a ser administrada, os seguintes itens devem ser considerados: 1) avaliação do déficit atual; 2) avaliação das necessidades diárias; 3) consideração das perdas que continuam a ocorrer.

*Avaliação do déficit atual* — Alguns aspectos relacionados com esse problema já foram comentados. Os dados de Marriott, embora sirvam como guia, talvez superestimem déficits realmente presentes.

\* Solução de cloreto de sódio a 0,9 g% que, realmente, não é isotônica, costuma ser denominada *soro fisiológico* na prática hospitalar.

Conhecendo-se o pêso do paciente antes e após o quadro da perturbação electrolítica e admitindo-se que a queda de pêso se deva à perda de extracelular, o produto da variação do pêso pela concentração do sódio sérico forneceria o déficit do íon.

κ Outro modo de se avaliar a intensidade da depleção consiste em multiplicar a diferença da concentração do sódio sérico do paciente em relação à concentração normal pelo volume da água total do corpo. Exemplo: sódio sérico de 120 mEq/l em paciente adulto pesando 70 kg; depleção de sódio =  $(140 - 120) 60\%$  do pêso do corpo =  $20 \times 42 = 840$  mEq.

Foi comentada a gênese da hiponatremia anteriormente; verificou-se que ela não se deve, exclusivamente, à perda de sódio, sendo, em parte originada pela passagem da água ao nível do rim. Essa fórmula, pois, pode superestimar os déficits. Várias fórmulas foram elaboradas por Edelman para o cálculo da depleção de sódio; incluem verificações laboratoriais mais delicadas pelo que não são apresentadas aqui<sup>17</sup>

Avaliação das necessidades diárias — Deve-se fornecer aos pacientes o necessário de água para cobertura de perdas através da pele e pulmões e para a eliminação de solutos através dos rins. Já foi assinalado que 2,5 ml de água são necessários para eliminação de 1 mOsm através do rim em situação de stress. Carga de solutos de 800 mOsm será excretada, portanto, com 2000 ml de água. A quantidade de água sem solutos que deve ser administrada a adultos, por dia, gira assim, em tórno de 2000 ml em situação de stress.

As perdas anormais que ocorrem após início do tratamento devem ser, também, compensadas.

† Vistas essas considerações, o problema da rehidratação pode ser assim encarado:

1) Déficits grandes de sódio não devem ser corrigidos em 24 horas. Há estudos que sugerem que, em situação de stress, quantidades de sódio maiores que 250 mEq por metro quadro de superfície do corpo\* não devem ser administradas nas 24 horas<sup>70</sup>. Para adulto de porte alto pesando, por exemplo, 80 kg, 500 mEq de sódio seriam valor limite nas 24 horas.

\* Seguem alguns dados que dão idêcia da área da superfície do corpo baseada em altura e pêso dos indivíduos.

Altura cm	Pêso kg	Superfície m <sup>2</sup>
150	50	1,42
150	60	1,54
160	60	1,62
160	70	1,73
170	60	1,69
170	70	1,81
180	70	1,89
180	80	2,00
180	90	2,10

2) O fornecimento de 200 a 450 mEq de sódio em depleções de 300 a 600 mEq consegue, quase sempre, retirar o paciente de faixa perigosa.

3) Quando há choque, solução salina fisiológica deve ser dada rapidamente na veia: 4 a 8 ml/min (60 a 120 gotas/min); 500 ml correm em uma hora. Velocidade maior pode ser usada, fazendo correr 1000 ml em uma hora.

4) Quando há choque, solução salina fisiológica ou isotônica deve ser preferida em relação à hipotônica.

5) Os líquidos restantes contendo sódio devem ser dados mais vagarosamente em período de 24 horas.

6) Quando quantidades grandes de sódio deverão ser dadas, é útil usarem-se soluções que conttenham menos cloro que sódio com a finalidade de evitar-se a acidose hiperclorêmica. Pode-se misturar, por exemplo, 650 ml de solução salina fisiológica com 350 ml de solução de lactato de sódio 1/6 M. Essa mistura fornecerá 159 mEq/l de sódio, 100 mEq/l de cloro e 59 mEq/l de lactato. Sendo, por exemplo, necessários três litros de líquido contendo sódio, é interessante que um deles tenha essa composição.

A demonstração de que, nem sempre, o lactato de sódio corrige eficientemente a acidose metabólica e de que, nos quadros graves, o bicarbonato age mais rapidamente e, também, que a concentração de lactato pode estar elevada antes do tratamento, faz sugerir que a terapêutica de escolha, em casos graves, seja bicarbonato de sódio ao invés do lactato<sup>63</sup>. 5,2 g de bicarbonato de sódio correspondem a 60 mEq de sódio; é a quantidade fornecida por 145 ml da solução a 3,75% ou por 350 ml da solução a 1,5%.

7) Perdas gastrintestinais ou renais que estejam ocorrendo durante a terapêutica são verificadas e, se possível, medidas. Se intensas, podem alterar o plano terapêutico.

8) Estudos experimentais mostraram que a eficiência circulatória, na depleção de sódio e água, melhora com a reposição de sódio e água, mas não inteiramente. A administração de colóides (albumina ou gelatina) com cloreto de sódio é que produz melhores resultados<sup>13</sup>. Tem sido demonstrada queda da proteinemia circulante nesses estados, embora a concentração de proteinemia plasmática esteja elevada.

Nessas condições, sangue, se houver anemia concomitante, ou plasma ou albumina humana, quando o hematócrito estiver elevado, são fornecidos ao paciente. Quando há hipotensão arterial ou choque, um ou outro são imprescindíveis.

Soluções poliônicas — Têm algumas vantagens como a de conterem outros electrólitos além de sódio: potássio, cálcio, magnésio e fosfato. Por essa razão, são preferidas quando o tratamento parenteral é necessário durante períodos mais longos. Têm, geralmente, concentração baixa

de potássio, pelo que é recomendável, quando o paciente não estiver ingerindo alimentos, adicionar certa quantidade de cloreto de potássio às soluções.

Solução de Hartmann (salina-lactato) — Contém 103 mEq/l de sódio sob forma de cloreto de sódio e 51 mEq/l de sódio sob forma de lactato de sódio.

Solução de Butler — Contém 30 mEq/l de sódio, 15 mEq/l de potássio, 20 mEq/l de cloro, 3 mEq/l de fosfato e 22 mEq/l de lactato.

Solução proposta por Border e col.<sup>7</sup> — Contém 100 g de glicose, 40 mEq/l de sódio, 35 mEq/l de potássio, 40 mEq/l de cloro, 20 mEq/l de lactato e 15 mEq/l de fosfato.

#### Exemplo de terapêutica em depleção de sódio acentuada:

Ligados, de início, plasma (400 a 500 ml, na veia) e solução salina fisiológica (1000 ml, na veia) para correr em 1 ou 2 horas. A seguir, solução salina (1000 ml na veia) para correr em 2 ou 4 horas. A seguir: 1) solução glicosada a 5% (1000 ml na veia); 2) solução salina fisiológica (650 ml) misturada a solução de lactato de sódio 1/6M (350 ml, na veia); 3) solução glicosada a 10% (1000 ml, na veia).

Foram dados: plasma, 400 ou 500 ml; volume de líquido contendo sódio, 3 l; volume de líquido sem sódio, 2 l; quantidade de sódio administrada, 470 mEq; quantidade de hidratos de carbônio administrada, 150 g.

O exemplo acima refere-se a caso em que a depleção de sódio é acentuada. Em depleção menos grave, naturalmente, a quantidade fornecida de sódio é menor. Note-se, ainda, que a quantidade total de líquidos fornecida, em 24 horas, é de 5 l, dos quais três contêm sódio. O volume total de líquidos não constitui, provavelmente, problema algum para pessoa jovem e basicamente saudável. Tratando-se, porém, de pessoa idosa ou de indivíduo portador de doença cardíaca ou hipertensão arterial, deve-se preferir fornecer quantidades menores não só de água, como de sódio. Nesses pacientes é aconselhável auscultar-se com frequência as bases pulmonares durante o tratamento no sentido de se reconhecer insuficiência cardíaca por excesso de hidratação.

Atenção, também, deve ser dirigida para o volume urinário. Em depleção grave de sódio, pode haver choque em consequência de que necrose tubular aguda eventualmente ocorrerá. Quando o tratamento é iniciado, frequentemente há dúvida sobre se a anúria se deve às condições circulatórias ou à necrose tubular. Essas considerações, entretanto, não devem alterar a fase inicial do tratamento. O retorno da diurese é vigiado com cuidado. Urina, provavelmente, fluirá durante a infusão do primeiro litro de soro se lesão renal mais grave não tiver ocorrido. Se a diurese, em período de 4 horas, atingir cerca de 150 ml, não há, provavelmente, problema renal grave; se após certa rehidratação, a diurese, em 4 horas, fôr nula ou quase, há fortes possibilidades de que tenha havido lesão renal.

Com relação ao potássio, valem comentários idênticos àqueles feitos no item sobre o tratamento da depleção de água. É fornecido após ter-se constatado diurese razoável, quando as condições circulatórias voltaram ao normal, geralmente algumas horas após o início do tratamento. De início, é preferível infundí-lo em pequenas quantidades, na concentração de 40 mEq/l de solução dada na veia \*. No primeiro dia de tratamento, é mais aconselhável, talvez, não fornecer mais que 80 ou 100 mEq de potássio. O déficit de potássio freqüentemente é grande, mas não há necessidade de repô-lo rapidamente. Há situações em que a depleção de potássio é o elemento dominante; nessas condições, maiores quantidades serão dadas \*\*.

Outro aspecto, do tratamento refere-se à interrupção do processo responsável pela depleção. Ficam, apenas, mencionados, aqui, a insulina na cetoacidose diabética, corticosteróides na insuficiência supra-renal aguda, tratamento etiológico das gastroenterites, etc.

Uso das soluções salinas hipertônicas — Existe certa tendência para o uso de soluções salinas hipertônicas nos casos de depleção de sódio e água acentuados com hipotensão arterial e hiponatremia. Fornecer maior quantidade de sódio em menor volume de líquido total é a razão do uso das soluções hipertônicas. É duvidoso, porém, que isto seja benéfico. Dados da literatura mostram que há espécie de *valor-teto* para a administração de sódio a indivíduos em stress. Quantidades de sódio maiores que 250 mEq/m<sup>2</sup>/24 horas, em doença aguda, podem exceder a capacidade de eliminação de sódio, com acúmulos do íon no corpo e aparecimento de hipernatremia <sup>70</sup>. Justifica-se, porém, o uso de soluções salinas hipertônicas quando o paciente exhibe hiponatremia franca e sinais de intoxicação aquosa. Tal quadro pode surgir, por exemplo, quando a terapêutica prévia consistiu do uso exclusivo de soluções glicosadas. Ver correção terapêutica no item a seguir.

#### ALTERAÇÕES DO LÍQUIDO INTRACELULAR

##### *Diminuição do volume de líquido intracelular (Desidratação celular)*

— 1) Ocorre nas situações em que há depleção de água, com hiperosmolalidade extracelular e hipernatremia. 2) Pode ser vista, também, em certas formas de depleção de sódio e água, como na cetoacidose diabética, em que a hiperosmolalidade do extracelular é devida à elevada hiperglicemia. Note-se que, nesse caso, pode haver hiponatremia conforme já foi visto anteriormente.

A sintomatologia inclui sede, alterações psíquicas, torpor e coma.

*Aumento do volume de líquido intracelular* — A hiperhidratação celular pode ser devida à hiponatremia ou ao aumento da osmolalidade do líquido intracelular.

\* Como já foi visto, 31 ml da solução de cloreto de potássio a 19,1% contém 80 mEq de potássio.

\*\* Alterações do metabolismo do potássio serão comentadas em seção futura.

1) Diminuição da concentração do sódio no extracelular — Um primeiro grupo de situações inclui perda de sódio com perda praticamente nula de água (o que é muito raro) e por perda de sódio e água com correção terapêutica constando, apenas, de água. Se o organismo estivesse em condições basais, a queda da osmolalidade determinada por tal terapêutica faria o corpo eliminar, em fase inicial, o excesso de água pelo rim para corrigir a concentração do meio interno. Tratando-se, porém, de doente em situação de stress, a secreção aumentada de hormônio antidiurético condiciona retenção de água ao nível do rim. Continuando-se a administrar água, pode haver certa expansão do extracelular com duas conseqüências: melhor filtração glomerular e menor secreção de aldosterona, que determinam aumento da excreção urinária de sódio, agravando a hiponatremia. A água desloca-se para o intracelular e provoca o quadro de intoxicação aquosa.

O segundo grupo inclui: a) Doenças orgânicas renais avançadas em que há comprometimento intenso da filtração glomerular; b) queda da filtração glomerular por hipotensão arterial; c) situações especiais em que parece haver secreção aumentada de hormônio antidiurético, estando o rim normal; serão discutidas adiante. Em tôdas essas condições, a introdução de água em nível superior ao das perdas pode levar à hiponatremia e à intoxicação aquosa.

2) Aumento da osmolalidade do líquido intracelular — Pode surgir por dois mecanismos: a) aumento da concentração de sódio intracelular, que ocorre por passagem de sódio para dentro da célula sem saída de potássio; b) aumento dos compostos orgânicos intracelulares.

Dados obtidos em hipernatremias produzidas experimentalmente sugeriram que pode haver dissociação de complexos intracelulares com aumento da osmolalidade intracelular<sup>23</sup>. Nessas condições, qualquer situação que determine queda da osmolalidade do extracelular, mesmo que ligeira pode provocar hiperhidratação celular. Esta ocorrência foi descrita em crianças com gastroenterite aguda e hipernatremia em que o tratamento com soluções hipotônicas provocou convulsões. Demonstrou-se, nessas crianças, aumento do volume de líquido intracelular.

O aumento do volume de líquido intracelular, ao atingir certo grau, determina o quadro clínico da intoxicação aquosa<sup>76</sup>. Nos casos em que a intoxicação aquosa desenvolve-se agudamente, o quadro é dramático. O paciente comporta-se de modo estranho, não consegue concentrar-se, passa a apresentar confusão mental, fraqueza muscular intensa e a seguir, sonolência, agitação, delírio, convulsões e coma. Quando o processo se desenvolve lentamente, isto é, em certo número de dias, o paciente evolui, aos poucos, de prostração, fraqueza muscular, sonolência, desorientação mental e vômitos até sintomas mais graves com convulsões e coma.

Os sinais físicos revelam turgor cutâneo e tonicidade dos globos oculares normais, pele e mucosas úmidas, pressão arterial normal. Coma nas fases mais evoluídas; bradicardia, bradipnéia, hipertensão arterial e edema de papila podem ser encontradas e revelam hipertensão intracraniana. Há ganho de peso, o que revela a retenção de água no organismo.

Exames de laboratório mostram queda de hematócrito, de proteínas, do sódio e cloro séricos. Potássio sérico, freqüentemente, está diminuído. Uréia do sangue acha-se, habitualmente, em níveis baixos, a não ser que haja anúria ou que haja comprometimento renal de base. Apesar da hiponatremia, a excreção urinária de sódio e cloro pode-se encontrar em níveis altos.

Quando o quadro se estabelece súbitamente, manifestações clínicas são encontradas com níveis de sódio sérico de 120 mEq/l. Nos casos progressivos, porém, a concentração de sódio pode ser mais baixa, ainda com sintomas leves. A anatomia patológica revela apenas edema cerebral<sup>15</sup>.

O tratamento<sup>76</sup> dessa situação consta de:

1) Restrição rígida de água;

2) Quando os sintomas e sinais de intoxicação aquosa forem mais acentuados, doses pequenas de soluções salinas hipertônicas devem ser usadas, principalmente quando certo grau de depleção de sódio estiver presente. A quantidade dada deve ser suficiente, segundo alguns, para fazer subir a concentração do sódio sérico de 10 mEq. Dessa maneira, em indivíduos de 70 kg,  $10 \times 42 = 420$  mEq de sódio são fornecidos em volume pequeno de água\*. Quantidade menores de sódio talvez sejam mais seguras. A metade do valor acima ou pouco mais, pode ser administrada. Essa recomendação aplica-se, especialmente, a pessoas idosas, a cardíacos e a hipertensos. O volume de líquido corre, em veia periférica, em período de 3 a 4 horas.

Soluções hipertônicas que podem ser usadas: NaCl a 2% (contém 340 mEq/l de sódio); NaCl a 3% (contém 515 mEq/l de sódio); NaCl a 5% (contém 856 mEq/l de sódio); bicarbonato de sódio a 7,5% (contém 893 mEq/l de sódio); lactato de sódio 1 molar (contém 1000 mEq/l de sódio).

Quando há acidose, bicarbonato ou lactato de sódio são preferidos.

3) Evite-se o uso de soluções salinas isotônicas, porque expandem o extracelular e não promovem a retirada de água das células.

4) Glicose hipertônica e manitol em solução hipertônica têm sido aconselhados em casos de intoxicação aquosa em que há tendência a retenção excessiva de sódio, como em cardíacos.

5) Diálise é também indicada como tratamento (rim artificial, diálise peritoneal).

6) Como já foi visto, quadro de intoxicação aquosa é encontrado em situações com hiponatremia acentuada e, também, mais raramente, em hipernatremia com hiperosmolalidade intracelular. A última condição tem sido descrita por pediatras e é suspeitada quando crianças hipernatrêmicas que estão tomando soros hipotônicos passam a ter convulsões. A observação clínica mostrou que as crianças ganhavam peso e desen-

\* O cálculo é feito em relação ao volume total de água do corpo considerando-se que se deve elevar a osmolalidade de todo o líquido do corpo.

volviam convulsões durante queda da natremia, a qual podia estar ainda acima do normal. Os soros hipotônicos fazem cair a osmolalidade do extracelular, com o que o intracelular ganha mais água; em consequência da hiper-hidratação celular, o paciente passa a apresentar convulsões. A terapêutica, apesar do alto sódio sérico, consta, também, de sódio hipertônico<sup>6</sup>. Naturalmente, manitol hipertônico poderá, também, ser usado.

7) Usar barbitúricos com cuidado porque foi demonstrado experimentalmente que podem agravar as convulsões devidas à intoxicação aquosa<sup>15</sup>.

### HIPONATREMIA

À concentração do sódio sérico abaixo do limite inferior normal chama-se hiponatremia. A hiponatremia condiciona aumento do potencial químico da água do soro e do extracelular e, como consequência, transferência de água para o intracelular. Nem sempre isso é verdade, como foi assinalado anteriormente, quando foram explicadas a hiponatremia dos estados com hiperglicemia, hiperlipemia e hiperproteinemia.

A hiponatremia pode ser verificada nas seguintes eventualidades: 1) em hiperglicemia acentuada como em diabetes descompensado; 2) em hiperlipemias; 3) em hiperproteinemias acentuadas; 4) em situações em que há perda excessiva de sódio, a perda de água sendo pequena; 5) em depleção de sódio e água, quando a terapêutica consiste, exclusivamente, de água; 6) em situações de antidiurese acentuada com reservas de sódio intactas no corpo; é o que ocorre, por exemplo, no pós-operatório; a hiponatremia é agravada, naturalmente, se a introdução de água fôr excessiva nesse período<sup>47</sup>; 7) têm sido descritas condições em que a gênese da hiponatremia é mais complexa, podendo dever-se a um ou outro ou a todos os fatores comentados abaixo.

a) *Diminuição da osmolalidade intracelular*, que pode ser devida ou a menor atividade osmótica de solutos orgânicos ou a menor concentração de potássio celular — I. Atividade osmótica dos solutos orgânicos intracelulares. Os compostos orgânicos intracelulares não difusíveis têm cargas elétricas positivas e negativas; a soma dessas cargas é carga negativa. Conway deu o símbolo  $\eta$  ao conjunto desses compostos orgânicos. O número de miliequivalentes de cátions necessários para manter a electroneutralidade, dentro da célula, constitui o valor  $\epsilon$  de Conway<sup>10</sup> (valor idiomolar e seu equivalente electrostático).

Supondo que haja queda de  $\eta$ , haverá queda de  $\epsilon$  e, portanto, queda da osmolalidade intracelular. Isso possibilita a transferência de água do intracelular para o extracelular, com diluição desse compartimento e hiponatremia.

$\eta$  e  $\epsilon$  podem alterar-se sob ação hormonal. É possível, também, que a contração muscular faça diminuir  $\epsilon$  porque, nessa fase, potássio sai da célula para voltar a ela na fase de relaxamento.

A anóxia aumenta a permeabilidade da membrana celular. Nas condições em que há anóxia, solutos intracelulares podem transferir-se para

o extracelular. Em outras circunstâncias em que a permeabilidade da membrana aumenta, fato idêntico pode ocorrer<sup>26, 27</sup>

Admite-se também, em circunstâncias adversas, polimerização de moléculas orgânicas intracelulares.

Em qualquer dessas situações, a osmolalidade intracelular diminui deslocando água para fora da célula.

Essas hipóteses são defendidas por alguns como cofatores na produção da hiponatremia em insuficiência cardíaca congestiva e, também, em subnutrição.

II. Potássio intracelular. A pressão osmótica intracelular está estreitamente ligada ao potássio. A queda da concentração de potássio na água intracelular determinará, portanto, passagem de água para o extracelular. Diminuição do potássio celular pode ser provocada por perdas do íon para o meio exterior ou por menor capacidade da própria célula de fixar potássio. Esta capacidade relaciona-se ao glicogênio e a outros componentes orgânicos, conforme já foi visto. Se o glicogênio fôr insuficientemente depositado nas células, estas apresentarão quantidades menores de potássio. É possível que, nos quadros de subnutrição, o déficit calórico crônico produza depleção celular de potássio<sup>73</sup> por êsse mecanismo e, em conseqüência, hiponatremia.

Demonstrou-se experimentalmente, que após convulsões o potássio passa do intracelular para o extracelular<sup>75</sup>. Há concomitante contração do líquido extracelular e admite-se que isso se deve a produção de hiperosmolalidade celular. Esta ocorreria pela ruptura de moléculas grandes em menores durante as convulsões. Nessas condições, o potássio poderia ser liberado dos complexos com que estaria ligado e sairia da célula.

A inativação osmótica de cátions, entre êles potássio, faz cair a osmolalidade intracelular, sem concomitante passagem do íon através da membrana. Demonstrou-se que a variação do pH da célula pode exercer êsse tipo de ação, ligando potássio a proteínas.

b) *Alterações do funcionamento da bomba de sódio* — Já foi comentado que uma das hipóteses para explicar a posição do sódio e potássio em relação à membrana celular é a de que o sódio a atravessa livremente sendo retirado da célula por processo ativo, isto é, com gasto de energia. Em situações com comprometimento geral, as reações metabólicas que liberam energia podem estar defeituosas; nessas condições, sódio acumula-se na célula por mau funcionamento da *bomba de sódio* ao passo que o potássio se desloca para fora<sup>25</sup>. Por outro lado, a membrana celular pode ficar extremamente permeável ao íon, o acúmulo na célula dependendo da incapacidade da bomba de transportá-lo para fora. Há dados experimentais que parecem comprovar os dois últimos fatos citados<sup>10</sup>. A causa da hiponatremia, nessa situação, residiria no transporte de quantidades apreciáveis de sódio extracelular para o intracelular.

Tentando estabelecer a correlação entre sódio sérico e várias medidas concernentes à composição do corpo em doentes crônicos, Edelman mostrou que havia alta correlação entre o primeiro dado e a soma das quantidades permutáveis totais de sódio e potássio relacionada à água

total do corpo<sup>17\*</sup>. Nessas condições, hiponatremia pode corresponder a: I) déficit primário de sódio; II) déficit primário de potássio; III) excesso primário de água; IV) combinações dessas alterações.

Reverendo os comentários anteriores sobre hiponatremia, situações em que a perda de sódio é praticamente "pura" ou em que, tendo havido perda de sódio e água a terapêutica consistiu apenas de água, realmente correspondem a déficit primário de sódio; situações de antidiurese com reservas de sódio intactas correspondem a excesso primário de água; a hiponatremia vista em indivíduos com potássio intracelular diminuído pode dever-se ao déficit primário de potássio; hiponatremia encontrada em situações com hiposmolalidade intracelular devida à diminuição dos solutos orgânicos contidos dentro da célula apresenta concomitante queda de potássio intracelular. Verifica-se, assim, que a fórmula de Edelman consegue explicar a maior parte das situações acima referidas.

Não é evidentemente, possível provar, pela fórmula, a importância da inativação osmótica de cátions — como potássio — na gênese da hiponatremia.

Os comentários relacionados à bomba de sódio devem ser melhor analisados. A idéia original era que a hiponatremia surgia devida à penetração do sódio na célula. Nessas condições não haveria déficit de sódio no corpo mas, apenas, distribuição anormal do íon entre os dois compartimentos intra e extracelular. A fórmula de Edelman mostra, porém, que a hiponatremia, quando o sódio total não sofre variações apreciáveis, só pode surgir ou por déficit de potássio ou por excesso de água no organismo. Dessa maneira, a alteração do funcionamento da bomba de sódio por si só, não provoca hiponatremia; para que essa ocorra é preciso que haja ou depleção de potássio<sup>42</sup> ou excesso de água.

c) A fórmula de Edelman torna clara a importância do *excesso de água* na gênese da hiponatremia. As alterações descritas no parágrafo 7 podem encontrar-se em conjunto de doenças ou situações anormais crônicas<sup>48</sup>: anorexia nervosa<sup>21</sup>, panhipopituitarismo, neoplasias, tuberculose, subnutrição, cardiopatias, hepatopatias e nefropatias crônicas.

Recentemente, na maior parte desses estados, tem-se dado importância à produção inadequada de hormônio antidiurético, com consequente retenção de água no organismo. Certas neoplasias de pulmão exemplificam essa ordem de idéias. A hiponatremia que é nelas demonstrada pode ser devida a estímulos que se originam nas zonas em que o tumor entra em relação com o vago; a via aferente desses estímulos é representada pelos vagos, a resposta sendo secreção aumentada de hormônio antidiurético. Vários pontos do organismo podem ser fonte de estímulo para a produção de hormônio antidiurético e, daí, a ocorrência de hiponatremia em situações bastante diferentes: em casos de porfíria aguda<sup>33</sup>, em tumores e traumas do sistema nervoso central<sup>9</sup>, em tuberculose e carcinoma broncogênico<sup>62</sup>, após comissurotomia mitral e em cardíacos, hepáticos e renais crônicos. É provável que muitos dos casos apresen-

---

\* Relação  $\frac{TBW}{(Na_e + K_e)}$ , onde  $Na_e$  = sódio permutável total do corpo;  $K_e$  = potássio permutável total do corpo; TBW = volume de água total do corpo.

tados como exemplos de “perda cerebral de sal” sejam, realmente, situações em que há secreção inadequada de hormônio antidiurético relacionada a lesões do sistema nervoso central.

d) *Fatores hemodinâmicos* — Em cirroses hepáticas com má evolução, foram verificadas alterações hemodinâmicas que consistem no aumento do débito cardíaco, queda do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular<sup>38, 55</sup>. A explicação para os dois últimos dados talvez corresponda à resistência periférica vascular diminuída, cujo mediador não se conhece mas que ou poderia ser uma substância vasodilatadora ou a depleção de depósitos tissulares de norepinefrina<sup>45</sup>. De qualquer modo, a queda da filtração glomerular pode explicar a retenção de água e o estabelecimento da hiponatremia.

Do ponto de vista prático interessa considerar os seguintes tipos de hiponatremias:

1. Hiponatremia verificada na presença de hiperglicemia, hiperlipemia e hiperproteinemia acentuadas.

2. Hiponatremia encontrada em subnutrição, em tuberculose e neoplasias pulmonares, em lesões tumorais ou traumáticas do sistema nervoso central. Pode corresponder a déficit energético crônico (“síndrome da célula cansada” de Elkinton<sup>18</sup>) ou a secreção inadequada de hormônio antidiurético. A hiponatremia é leve, mas pode ser acentuada. Com mais frequência, sintomas são ausentes (hiponatremia assintomática). Entretanto, nos casos em que secreção inadequada de hormônio antidiurético esteja presente, a ingestão excessiva de água poderá provocar quadro de intoxicação aquosa. Quando a situação é recuperável, nos casos de subnutrição ou desnutrição, o fornecimento calórico adequado determina ascensão da natremia, eliminação do excesso de água e recuperação do potássio tissular.

3. Hiponatremia na depleção de sódio e água: comentada anteriormente.

4. Hiponatremia com edema, em cardíacos, hepáticos e renais crônicos. Nesses casos, há oligúria progressiva, uremia, hipotensão arterial, cainbras, torpor e coma.

Em 1949, Schroeder deu o nome de “low salt syndrome”<sup>64</sup> a essas manifestações. A experiência clínica posterior demonstrou, claramente, que, com raríssimas exceções, a quantidade total de sódio no corpo estava aumentada nessa condição, pelo que talvez seja preferível não usar a referida denominação. A evolução desses pacientes mostra, geralmente, que foram submetidos a dietas muito restritas em sódio e terapêutica diurética vigorosa durante bastante tempo, não tendo havido boa resposta a essas medidas.

O tratamento da hiponatremia, nessas situações, é bastante complexo. Alguns dos aspectos terapêuticos serão apresentados em seção futura; seguem, apenas, alguns comentários:

1) Deve-se restringir a ingestão de água a 1000 ml por dia ou menos.

2) O uso de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas não é benéfico: o sódio fornecido é retido e, com êle, maior quantidade de água será retida no corpo<sup>32, 55</sup> Soluções hipertônicas são indicadas somente quando se declaram os sintomas graves da intoxicação aquosa.

3) Quando a concentração sérica de potássio fôr baixa, quantidades apreciáveis de potássio podem ser dadas — 100 a 250 mEq por dia. Edelman aconselha doses altas de potássio mesmo quando sua concentração está um pouco elevada no sôro; contraindica-o quando a concentração sérica é de 6,0 mEq/l ou mais, principalmente com acidose metabólica<sup>42</sup>.

4) Corticosteróides, manitol, noradrenalina e metaraminol<sup>32, 45, 55</sup> têm sido usados com resultados pouco favoráveis.

5) Quando há quadro grave de intoxicação aquosa, então sim, solução salina hipertônica (ou solução de manitol hipertônico) deve ser feita, procurando-se, também, restringir a ingestão de água.

#### BIBLIOGRAFIA

1. APPELBOOM, J. W.; BRODSKY, W. A. — Iso-osmotic level of freezing point depression in boiled tissues. *J. clin. Invest.*, 36:869-870, 1957.
2. BARTTER, F. C. — The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states. *Metabolism*, 5:369-383, 1956.
3. BARTTER, F. C.; MILLS, J. H.; GANN, D. S. — Increase of aldosterone secretion by carotid artery constriction and its prevention by thyro-carotid arterial junction denervation. *J. clin. Invest.*, 38:986, 1959.
4. BERGSTROM, W. H. — The skeleton as an electrolyte reservoir. *Metabolism*, 5:433-438, 1956.
5. BIRKENFELD, L. W.; LEIBMAN, J.; O'MEARA, M. P.; EDELMAN, I. S. — Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure. *J. clin. Invest.*, 37:687-698, 1958.
6. BLAND, J. H. — *Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes*. Saunders, Philadelphia, 1963.
7. BORDER, J.; TALBOT, N. B.; TERRY, M.; LINCOLN, G. — Use of multiple electrolyte solution to prevent disturbances in water and electrolyte metabolism. *Metabolism*, 9:897-904, 1960.
8. CARROLL, H. J.; FARBER, S. J. — The persistense of high body sodium in previously edematous patients with heart disease. *Circulation*, 24:626-632, 1961.
9. CARTER, N. W.; RECTOR, F. C.; SELDIN, D. W. — Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New Engl. J. Med.* 264:67-72, 1961.
10. CONWAY, E. J. — Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, 37:84-132, 1957.
11. COOKE, W. T. — Water and electrolyte upsets in the steatorrhea syndrome. *In* ADLERSBERG, D.: *The Malabsorption Syndrome*. Grunc & Stratton, New York, 1957.
12. COTLOVE, E. — Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. *Amer. J. Physiol.*, 176:396-410, 1954.
13. DANOWSKI, T. S.; WINKLER, A. W.; ELKINTON, J. R. — The treatment of shock due to salt depletion; comparison of the hemodynamic effects of isotonic saline, of hypertonic saline and of isotonic glucose solutions. *J. clin. Invest.*, 25:130-138, 1946.
14. DAVIS, J. O. — A critical evaluation of the role of receptors in the control of aldosterone secretion and sodium excretion. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:27-46, 1961.
15. DODGE, P. R.; CRAWFORD, J. D. PROBST, J. H. — Studies in experimental water intoxication. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 3:513-529, 1960.
16. EDELMAN, I. S.; LEIBMAN, J. — Anatomy of body water and electrolytes. *Amer. J. Med.*, 27:256-277, 1959.
17. EDELMAN, I. S.; LEIBMAN, J.; O'MEARA, M. P.; BIRKENFELD, L. W. — Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J. clin. Invest.*, 37:1236-1256, 1958.
18. ELKINTON, J. R. — Hyponatremia: clinical state or biochemical sign?. *Circulation*, 14:1027-1034, 1956.
19. ELKINTON, J. R.; DANOWSKI, T. S. — *The Body Fluids — Basic Physiology and Practical Therapeutics*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1955.
20. ELKINTON, J. R.; DANOWSKI, T. S.; WINKLER, A. W. — Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydration. *J. clin. Invest.*, 25:120-129, 1946.
21. ELKINTON, J. R.; HUTH, E. J. — Body fluid

- abnormalities in anorexia nervosa and undernutrition. *Metabolism*, 8:376-403, 1959. 22. FARRELL, G. — Adrenoglomerulotropin. *Circulation*, 21:1009-1015, 1960. 23. FINBERG, L.; LUTTRELL, C.; REDD, H. — Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. *Pediatrics*, 23:46-53, 1959. 24. FINE, D.; MEISELAS, L. E.; AUERBACH, T. — The effect of acute hypovolemia on the release of "aldosterone" and on the renal excretion of sodium. *J. clin. Invest.*, 37:232-243, 1958. 25. FLEAR, C. T. G. — Water and electrolyte metabolism in congestive heart failure. *Postgrad. med. J.*, 36:104-119, 1960. 26. FLEAR, C. T. G.; CRAMPTON, R. F.; MATTHEWS, D. M. — Observations on the electrolyte and water composition of skeletal muscle in patients in congestive cardiac failure using an "in vitro" method for determination of inulin space. *Clin. Sci.*, 21:381-392, 1961. 27. FLEAR, C. T. G.; DOMENET, J. — Weight changes and sodium balances during deterioration and recovery in patients in congestive heart failure. *Clin. chim. Acta*, 6:656-665, 1961. 28. FORBES, G. B.; LEWIS, A. M. — Total sodium, potassium and chloride in adult man. *J. clin. Invest.*, 35:596-600, 1956. 29. GALAMBOS, J. T.; WILKINSON, H. A. — Reversible hyponatremia and azotemia in a patient with cirrhosis and ascites. *Amer. J. dig. Dis.*, 7:642-647, 1962. 30. GAMBLE, J. L. — Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid. Harvard University Press, Cambridge, 1954. 31. GAUER, O. H.; HENRY, J. P.; SIEKER, H. O. — Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:1-26, 1961. 32. HECKER, R.; SHERLOCK, S. — Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*, 271:1121-1125, 1956. 33. HELLMAN, E. H.; TSCHUDY, D. P.; BARTER, F. C. — Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. *Amer. J. Med.*, 32:734-746, 1962. 34. KERRIGAN, G. A. — Distribution of body sodium in hypernatremia due to gastroenteritis. *J. Pediat.* 61:307-308, 1962. 35. KLEEMAN, C. R.; EPSTEIN, F. H. — An illustrative case of chronic pyelonephritis with persistently hypotonic urine. *Amer. J. Med.*, 23:488-492, 1957. 36. KLEEMAN, C. R.; HEWITT, W. L.; GUZE, L. B. — Pyelonephritis. *Medicine (Baltimore)*, 1:3-116, 1960. 37. KNOWLES JR., H. C. — Hypernatremia. *Metabolism*, 5:508-518, 1956. 38. LANCESTREMERE, R.; DAVIDSON, P. L.; EARLEY, L. E.; O'BRIEN, F. J.; PAPPER, S. — Renal failure in Laennec's cirrhosis: II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J. clin. Invest.*, 41:1922-1927, 1962. 39. LARAGH, J. H. — The role of aldosterone in man. *J. Amer. med. Ass.*, 174:293-295, 1960. 40. LEAF, A.; FRAZIER, H. S. — Some recent studies on the actions of neurohypophysial hormones. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:47-64, 1961. 41. LUETSCHER JR., J. A.; AXELRAD, B. J. — Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 87:650-653, 1954. 42. MAFFLY, R. H.; EDELMAN, I. S. — The role of sodium, potassium and water in the hypo-osmotic states of heart failure. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:88-104, 1961. 43. MARRIOTT, H. L. — Water and salt depletion. *Brit. med. J.*, 1:245-250, 1947. 44. MARRIOTT, H. L. — Water and salt depletion. *Brit. med. J.*, 1:285-290, 1947. 45. MASHFORD, M. L.; MAHON, W. A.; CHALMERS, T. C. — Studies of the cardiovascular system in the hypotension of liver failure. *New Engl. J. Med.*, 267:1071-1074, 1962. 46. MAXWELL, M. H.; KLEEMAN, C. R. — Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. McGraw Hill, New York, 1962. 47. MOORE, F. D. — Metabolic Care of the Surgical Patient. Saunders, Philadelphia, 1959. 48. MOORE, F. D.; McMURREY, J. D.; PARKER, H. V.; MAGNUS, I. C. — Total body water and electrolytes: intravascular and extravascular phase volumes. *Metabolism*, 5:447-467, 1956. 49. MORRISON, A. B.; RAWSON, A. J.; FITTS, W. T. — The syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia in patients with a non-insulin-secreting islet cell tumor. A further case study and review of the literature. *Amer. J. Med.*, 32:119-127, 1962. 50. MURRAY, J. S.; PATON, R. R.; POPE II, C. E. — Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea. *New Engl. J. Med.*, 264:436-439, 1961. 51. NICHOLS JR., G.; NICHOLS, N. — Changes in tissue composition during acute sodium depletion. *Amer. J. Physiol.*, 186:383-392, 1956. 52. NICHOLS JR., G.; NICHOLS, N. — The role of bone in sodium metabolism. *Metabolism*, 5:438-446, 1956. 53. ORLOFF, J.; WAGNER, H. M.; DAVIDSON, D. G. — The effect of variation in solute excretion and vasopressin dosage on the excretion of water in the dog. *J. clin. Invest.*, 37:458-464, 1958. 54. PAPPENHEIMER, J. R. — Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Rev.*, 33:387-423, 1953. 55. PAPPER, S.; BELSKY, J. L.; BLEIFER, K. H. — Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann. intern. Med.*, 51:759-773, 1959. 56. PETERS, J. P. — Water balance in health and in disease. *In* Duncan, G. G.: Diseases of Metabolism. Saunders, Philadelphia, 1963. 57. PITCOCK, J. A.; HARTROFT, P. M.; NEWMARK, L. N. — Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular cell granulation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 100:868-869, 1959. 58. PITTS, R. F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids. Year Book Publishers, Chicago, 1963. 59. RELMAN, A. S.; SCHWARTZ, W. B. — The nephropathy of potassium depletion. *New Engl. J. Med.*, 255:195-203, 1956. 60. RIXON, R. H.; STEVENSON, J. A. F. — Movements of sodium, potassium and water in rat diaphragm in vitro. *Amer. J. Physiol.*, 194:363-368, 1958. 61. SANT'AGNE-

- SE, P. A.; DARLING, R. C.; PERERA, G. A.; SHEA, E. — Sweat electrolytes disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Amer. J. Med.*, 15:777-784, 1953. 62. SCHWARTZ, W. B.; BENNETT, W.; CURELOP, S.; BARTTER, F. C. — A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 23:529-542, 1957. 63. SCHWARTZ, W. B.; WATERS, W. C. — Lactate versus bicarbonate. *Amer. J. Med.*, 32:831-834, 1962. 64. SCHROEDER, H. A. — Renal failure associated with low extracellular sodium chloride. The low salt syndrome. *J. Amer. med. Ass.*, 141:117-124, 1949. 65. SELDIN, D. W.; TARAIL, R. — Effect of hypertonic solutions on metabolism and excretion of electrolytes. *Amer. J. Physiol.*, 159:160-174, 1949. 66. SHAY, H.; CHEY, W. Y.; KOIDE, S. M.; BURNETT, W. E. — Mechanism of the disordered physiology involved in the Zollinger-Ellison syndrome. *Amer. J. dig. Dis.*, 7:401-419, 1962. 67. SHNITKA, T. K.; FREEDMAN, M. H. W.; KIDD, E. G.; MACKENZIE, W. C. — Villous tumours of the rectum and colon characterized by severe fluid and electrolyte loss. *Surg. Gynec. Obstet.*, 112:609-621, 1961. 68. SUMMERSKILL, W. H. J.; CLOWDUS II, B. F.; ROSEVEAR, J. W. — Long-term medical management and complications of "resistant" ascites. *Gut*, 2:285-296, 1961. 69. SWINGLE, W. W.; BRANNICK, L. J.; PARLOW, A. F. — Effect of 2-methyl-9-alpha-fluorohydrocortisone on internal distribution of fluid and electrolytes of fasted adrenalectomized dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 94:156-159, 1957. 70. TALBOT, N. B.; CRAWFORD, J. D.; BUTTLER, A. M. — Homeostatic limits to parenteral fluid therapy. *New Engl. J. Med.*, 248:1100-1108, 1953. 71. TALSO, P.; SPPAFFORD, N.; FERENZI, G.; JACKSON, H. — Paradoxical hyponatremia associated with congestive heart failure and with cirrhosis of the liver. *Metabolism*, 5:58-69, 1956. 72. TOBIAN, L.; THOMPSON, J.; TWEDT, R.; JANECEK, J. — The granulation of juxtaglomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and post-desoxycorticosterone hypertension, adrenal regeneration hypertension and adrenal insufficiency. *J. clin. Invest.*, 37:660-671, 1958. 73. WATERLOW, J. C.; MENDES, C. B. — Composition of muscle in malnourished human infants. *Nature*, 180:1361-1362, 1957. 74. WELT, L. G. — Water balance in health and disease. *In* Duncan, G. G.: *Diseases of Metabolism*. Saunders, Philadelphia, 1959. 75. WELT, L. G.; ORLOFF, J.; KYDD, D. M.; OLTMAN, J. E. — An example of cellular hyperosmolarity. *J. clin. Invest.*, 29:935-939, 1950. 76. WYNN, V. — Water intoxication and serum hyponatremia. *Metabolism*, 5:490-499, 1956.

---

## EDEMA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

DAHIR RAMOS DE ANDRADE

ÁLVARO OSCAR CAMPANA

O líquido extracelular se distribui fundamentalmente em dois compartimentos: o intravascular e o intersticial. Cada um destes compartimentos mantêm o seu volume relativamente constante, graças a um equilíbrio de forças existentes ao nível da membrana que os separa, que é representada pela parede vascular. Quando o equilíbrio é rompido no sentido de dirigir um fluxo de líquido do compartimento vascular para o intersticial, o aumento de volume deste último acima de um certo limite, resulta no aparecimento do edema.

O líquido intravascular está também em equilíbrio com várias cavidades do corpo (peritoneal, pleural, luz intestinal, etc.), conhecidas como compartimentos transcelulares. Quando o equilíbrio entre o compartimento vascular e a cavidade peritoneal é rompido, determinando grandes acúmulos de líquido dentro da cavidade, resulta no aparecimento clínico da ascite.

Na evolução dos conhecimentos sôbre os mecanismos responsáveis pelos edemas teve, de início, maior impulso, o estudo dos fatores locais representados principalmente pela pressão hidrostática intracapilar e a pressão coloidosmótica do plasma. Starling, em fins do século passado, estabelecia que o aparecimento dos edemas dependia de um desequilíbrio entre a pressão hidrostática, que facilitaria a transudação de fluído, e a pressão osmótica do plasma, que se oporia à sua saída. Outros fatores representados pela permeabilidade capilar, pressão tecidual, drenagem linfática, etc., contribuem também para o equilíbrio dos compartimentos vascular e intersticial. Entretanto, êsses fatores só poderiam explicar o aparecimento de edemas discretos, que se limitariam, quando houvesse novo equilíbrio de forças, isto é, no momento em que a pressão do líquido intersticial igualasse com a do intravascular<sup>39</sup>.

A observação de que os estados edematosos se caracterizam por retenção generalizada de sódio e água, veio trazer melhor compreensão para sua fisiopatologia e uma explicação para os grandes acúmulos de líquido dentro do interstício ou da cavidade peritoneal, sem praticamente

---

Departamento de Clínica Médica, 2.ª Divisão (Prof. L. V. Décourt) Seção de Gastroenterologia (Dr. J. F. Pontes) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

fatores limitantes. De acôrdo com essa noção, os fatores locais seriam principalmente localizadores, isto é, facilitariam o aparecimento dos edemas em regiões do corpo que apresentassem desequilíbrio desses fatores.

A retenção de sódio nesses estados é mais evidente na urina, embora se verifique também na saliva, suor e fezes. Verifica-se que o rim é o órgão mais importante no estudo dos mecanismos dos edemas, pois é o efector de uma série de estímulos que determinam como conseqüência final a excreção diminuída de sódio e água. Torna-se, portanto, imperioso o estudo de alguns aspectos da anatomia e fisiologia do rim normal<sup>28</sup>, para compreendermos a retenção de sódio e água na urina.

#### ASPECTOS DA ANATOMIA E FISIOLOGIA DO RIM NORMAL

Consideraremos duas estruturas fundamentais no parênquima renal: o *interstício*, dividido nas zonas cortical e medular e constituído principalmente por vasos, nervos, linfáticos e solutos, especialmente os electrólitos, e o *néfron* considerado a unidade funcional do rim, existindo aproximadamente um milhão de unidades em cada rim. Compõe-se do glomérulo e da porção tubular. O glomérulo está constituído pelo tufo de capilares dependentes das arteríolas aferente e eferente e pela cápsula de Bowman. A porção tubular compõe-se dos túbulos contorneados proximal e distal, da alça de Henle e do duto coletor.

Na zona cortical localizam-se os glomérulos e os túbulos contorneados proximal e distal, enquanto que na zona medular estão, principalmente, as alças de Henle e os dutos coletores. A população dos néfrons não é homogênea, havendo aquêles com alças de Henle curtas, colocados na zona cortical e outros mais profundos, justamedulares, com alças longas que mergulham na zona medular. Esta heterogeneidade morfológica poderá ter implicações de ordem funcional, estando demonstrado o papel importante representado pela alça de Henle longa no mecanismo da concentração urinária. Certos roedores do deserto que eliminam urina várias vezes hipertônica em relação ao plasma, têm néfrons exclusivamente de alças longas.

Ao nível do glomérulo forma-se o filtrado glomerular por processo essencialmente mecânico. O filtrado entra, em seguida, no túbulo proximal onde se dá uma reabsorção ativa de sódio, uma vez que se realiza contra gradientes electroquímicos, necessitando de gasto de energia. O cloro acompanha o sódio passivamente. A água sofre reabsorção importante, passiva, pois é considerada como dependente do sódio. Estes processos de reabsorção se realizam de tal forma que o líquido tubular ao sair do túbulo proximal ainda é isotônico com o plasma. Estima-se que cêrca de 80% do filtrado é reabsorvido neste local.

Deixando o túbulo proximal, o fluído tubular entra na alça de Henle. É necessário referir neste ponto, qual o papel representado pela alça de Henle, com seus ramos ascendente e descendente, sôbre a osmolaridade do interstício medular. Estudos de micropuncturas e de fragmentos de rins de ratos têm demonstrado que, enquanto o interstício da zona

cortical tem osmolaridade igual à do plasma, o interstício medular se apresenta com hipertonia crescente a partir da junção córtico-medular, atingindo seus valores máximos ao nível da zona mais interna da medula e na papila renal. Tal disposição dos solutos na zona medular é considerada de grande importância no mecanismo de concentração da urina. Baseado fundamentalmente na forma da alça de Henle com seus ramos justapostos e sua localização preferencial dentro da zona medular, foi atribuída a este segmento do néfron a função de criar condições para o estabelecimento de um interstício medular hipertônico em relação ao plasma. A teoria mais aceita para explicar o fenômeno é a multiplicação contracorrente de Wirz, Hargitay e Kuhn (cit. por Pitts<sup>28</sup>) tendo em vista o acúmulo de evidências experimentais nesse sentido. É preciso referir também o papel adicional representado pelos vasa recta, que apresentam dois ramos justapostos com a mesma disposição dos da alça de Henle, em garantir a integridade desta disposição medular, através do seu provável mecanismo de trocador contracorrente.

O fluido tubular no ramo descendente da alça de Henle, estando em equilíbrio com o interstício medular, apresenta também hipertonicidade crescente e, ao voltar pelo ramo ascendente, torna-se progressivamente mais diluído, de tal forma que, na entrada do túbulo distal, está hipotônico em relação ao plasma.

No túbulo distal dá-se reabsorção de água graças à permeabilidade aumentada desse segmento, de modo que ao aproximar-se do duto coletor, o líquido tubular se encontra novamente isotônico com o plasma. A permeabilidade do túbulo distal e do duto coletor à água é garantida pelo hormônio antidiurético (HAD). No túbulo distal também se processa reabsorção ativa de sódio, provavelmente por mecanismo de troca de íons com hidrogênio e potássio. Ao sair do túbulo distal com tonicidade igual à do plasma, o líquido tubular penetra no duto coletor onde se dará a concentração da urina a um nível hipertônico em relação ao plasma. Essa concentração do fluido tubular é conseguida graças à permeabilidade do duto coletor e à hipertonicidade do interstício medular, fazendo com que a água seja reabsorvida intensamente, em virtude dos gradientes osmóticos criados neste local. A uréia também participa, pela sua grande difusão, na eficiência do mecanismo de concentração da urina.

Finalizando essas noções de fisiologia renal, é importante referir os conceitos de "clearance" osmolar e de água livre. O "clearance" osmolar é definido como a quantidade de plasma em ml/minuto, depurada de solutos osmoticamente ativos ou a quantidade de água necessária para tornar os solutos urinários isotônicos com o plasma. É calculado pela equação:

$$C_o = \frac{V U_{osm}}{P_{osm}} \quad \text{onde}$$

V = volume urinário em ml/min

$U_{osm}$  = osmolaridade urinária em mOsm/l

$P_{osm}$  = osmolaridade plasmática em mOsm/l

O "clearance" de água livre é definido como a água livre de solutos excretada durante uma diurese aquosa. É calculada pela equação:

$$C_{H_2O} = V - C_o \quad \text{onde}$$

V = volume urinário em ml/min

$C_o$  = "clearance" osmolar em ml/min

Como corolário da definição, o "clearance" da água livre pode ser considerado como um índice indireto da atividade do HAD, atingindo o seu valor máximo durante uma diurese aquosa, quando é maior a inibição do HAD. Ao contrário, poderá ter valor negativo quando for máxima a atividade do HAD.

Desde o início, temos nos referido sobre a excreção diminuída de sódio e água nos edemas, admitindo, portanto, implicitamente, que os dois fenômenos variam paralelamente, isto é, que a retenção de sódio corresponde retenção de água e vice-versa. Tendo visto estas noções de fisiologia renal, podemos verificar de modo mais objetivo de que forma o rim condiciona a dependência entre esses dois fatores.

Tanto a excreção urinária de sódio como a da água será sempre resultante da seguinte equação:

carga de  $H_2O$  filtrada ( $H_2O$  do plasma x F. G.) — reabsorção tubular de  $H_2O$  = excreção de água

carga de Na filtrada ([Na] plasmático x F. G.) — reabsorção tubular de Na = excreção de sódio

Analisando os termos dessas equações, conjuntamente para o sódio e água temos:

*Carga de sódio ou água filtrada* — Admitindo como constantes a percentagem de água do plasma e a concentração plasmática de sódio [Na] para um dado indivíduo, é fácil concluir que a carga de sódio ou da água filtrada dependerá da filtração glomerular (F. G.), variando paralelamente com ela.

*Reabsorção tubular de sódio e água* — Cabe considerarmos aqui dois aspectos: 1) Reabsorção no túbulo proximal de sódio e água. Já vimos que a reabsorção é um processo ativo para o sódio e passivo para a água, isto é, primária do sódio e secundária da água, com os dois fenômenos variando na mesma direção. 2) Reabsorção no néfron distal (túbulo distal e coletor) de sódio e água. Neste local, embora a reabsorção de sódio ainda seja um processo ativo e a da água tenda a variar paralelamente, existe certa independência, uma vez que a reabsorção da água é governada pelo hormônio antidiurético, enquanto que a de sódio é por mecanismo basicamente similar ao túbulo proximal. Podemos concluir, então, que é somente no néfron distal onde existe uma reabsorção primária de água, não dependente da de sódio. Tal noção nos parece de grande importância como veremos adiante, para explicar as dissocia-

ções entre a saída de sódio e água que eventualmente acontecem nos estados edematosos.

Baseados nesses conceitos passaremos a analisar os fatores relacionados com a retenção de sódio e água conjuntamente e os fatores relacionados com a retenção de água.

#### FATORES RELACIONADOS COM A RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

*Hemodinâmica renal* — focalizaremos o problema da filtração glomerular (F. G.), fluxo plasmático renal (F. P. R.) e fração de filtração (F. F.). Embora à primeira vista parecesse mais fácil explicar a retenção de sódio e água dos pacientes edematosos através de alterações nos componentes da circulação renal, tal estudo apresenta grandes dificuldades e constitui um dos pontos mais controvertidos em toda a literatura. Entre os fatores que tornam difícil a melhor avaliação da importância das alterações na hemodinâmica renal para explicar a retenção de água e de sódio, temos:

a) a F. G. e o F. P. R. não costumam se encontrar diminuídos na fase inicial dos edemas de doenças não intrínsecas do rim, quando já é nítida a retenção urinária de sódio e água.

b) o grande número de fatores que parecem intervir no controle da F. G. e F. P. R., particularmente a regulação nervosa e hormonal dos vasos renais, complicados pela existência provável de mecanismo de autoregulação renal.

c) embora a F. G. dependa essencialmente do F. P. R. e varie no mesmo sentido, isto é, a queda do F. P. R. determinando uma diminuição da F. G., os fenômenos não parecem ser concomitantes, sendo que a alteração do F. P. R. costuma preceder a da F. G. que, geralmente, é bem estável. Esta dissociação terá importância na análise da chamada fração de filtração.

d) a heterogeneidade morfológica da população de néfrons poderá ter implicações funcionais com o conceito de desequilíbrio glomérulo-tubular, isto é, os glomérulos de alguns néfrons com capacidade de reabsorção tubular normal filtram pequenos volumes, enquanto outros néfrons com características de filtração normal têm capacidade de reabsorção tubular subnormal. Goodyer e Jaeger<sup>13</sup> propõem que certas alterações na excreção de sódio, sem alterações importantes na F. G., podem ocorrer por desvio de fluxo entre néfrons curtos, perdedores de sal, e néfrons longos, conservadores de sal.

e) a dificuldade em se avaliar uma alteração significativa da F. G., uma vez que as medidas de que dispomos para a filtração glomerular, como o "clearance" da inulina, podem dar diferenças de mais ou menos 2% em períodos consecutivos<sup>28</sup>. Tal fato tem importância porque a excreção renal de sódio é geralmente menor que 2% da carga que foi filtrada.

Apesar de todos êstes fatos, que tornam difícil a avaliação adequada do papel representado pelas alterações da F. G. e F. P. R. na retenção de sódio e água, é fora de dúvida que devem ter papel contribuinte na fisiopatologia dos edemas. Como a reabsorção, no túbulo proximal, de sódio parece variar paralelamente com as alterações da F. G., de tal forma que 80% do filtrado é sempre reabsorvido nesse local, a alteração da F. G. se refletirá na quantidade de líquido que chega ao néfron distal, onde o mecanismo de reabsorção parece ser limitado, havendo aumento da excreção de sódio quando a quantidade fôr suficiente para saturar a capacidade de reabsorção distal.

Tem-se verificado em cães que, insuflando balões junto à artéria renal para determinar a queda do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular, é possível tornar o sódio ausente da urina, quando a queda de fluxo sangüíneo fôr de nível razoável<sup>28</sup>. É nossa impressão que a F. G. e F. P. R. devem ser avaliados em todos os edemas para se concluir do eventual papel que possam representar. Como essas taxas se alteram geralmente numa fase mais avançada da doença, talvez tal fato signifique realmente um prognóstico mais sério para a resolução do edema, em virtude do número limitado de medidas terapêuticas capazes de melhorar a F. G.

Merece especial atenção o papel que pode representar a chamada fração de filtração na retenção de sódio e água. É calculada pela relação entre a F. G. e o F. P. R., representando, portanto, a fração de plasma que é filtrada pelos glomérulos. Como já referimos, pode haver dissociações entre o F. P. R. e a F. G., com a queda do primeiro precedendo geralmente a queda do segundo e, conseqüentemente, determinando um aumento da fração de filtração. Tal fato levaria a um aumento da pressão oncótica dos capilares peritubulares o que segundo Vander e col.<sup>36</sup> contribue para a reabsorção aumentada de sódio ao nível do túbulo proximal.

*Reabsorção tubular de sódio e água* — Existe neste ponto maior concordância em tôda a literatura, salientando-se por sua importância o estudo de um hormônio, a aldosterona, que parece intervir na reabsorção distal de sódio no mecanismo troca-íon com hidrogênio e potássio. É necessário referir inicialmente, que a magnitude da reabsorção de sódio atribuída a êsse hormônio é da ordem de apenas 2% da carga que é filtrada. Corresponde portanto a uma pequena fração, pois os 98% restantes da reabsorção de sódio o rim efetua independentemente da maioria dos fatores até agora conhecidos, não se conseguindo, na prática, diminuir essa taxa. Apesar de apenas 2% da carga filtrada estar relacionada com a aldosterona, essa taxa será suficiente para esgotar as reservas de sódio do corpo, sendo fatal no paciente que, eventualmente, esteja desprovido dêsse controle hormonal.

A aldosterona é um hormônio secretado pela zona glomerular do córtex adrenal, com potente atividade de reter sódio. Se considerarmos como índice 1 a atividade de retenção de sódio da hidrocortisona, a aldosterona terá 300 a 500 vezes essa ação. A grande importância do estudo da aldosterona nos estados edematosos decorre do fato de se encontrar aumentada, às vezes em níveis consideráveis, mantendo êsse au-

mento certa correlação com a severidade dos edemas. Embora o aumento da secreção de aldosterona represente um papel preponderante no aparecimento dos edemas, não implica necessariamente que seja o único fator em causa, tendo em vista:

- a) o encontro de edemas sem hiperaldosteronismo;
- b) doenças caracterizadas por aumentos consideráveis da aldosterona como o hiperaldosteronismo primário e hipertensão maligna que geralmente não exibem edemas;
- c) como a aldosterona atua em mecanismo relacionado essencialmente com a reabsorção de sódio distal, necessita para a reabsorção concomitante de água de mecanismo normal de liberação de HAD<sup>10, 34</sup>, pois em condições de ausência de HAD, como no diabetes insípido, a administração de aldosterona provoca retenção de sódio sem retenção de água.

Verificada a relação estreita da aldosterona com os estados edematosos, é necessário conhecer quais os estímulos capazes de determinar a secreção desse hormônio. A síntese de aldosterona pela glândula adrenal parece demonstrar a importante relação desse hormônio com a regulação de volume líquido extracelular, particularmente o intravascular<sup>5</sup>, tendo-se em vista os numerosos centros sensíveis a alterações de volume<sup>38</sup> que têm sido descritos como colocados estrategicamente na árvore arterial. Dêste modo, uma expansão de volume deprime a secreção de aldosterona, ao passo que a depleção de volume estimula a secreção do hormônio. Os principais receptores de volume foram descritos como colocados no lado arterial, ao nível da junção tiro-carotídea, por Bartter e col.<sup>6</sup> e que parecem ser sensíveis a alterações de pressão, sendo melhor denominados de baroreceptores. Outro centro foi descrito no átrio direito<sup>12</sup> do coração, onde a distensão aumentada inibe a secreção do hormônio e a distensão diminuída estimula-a. Mais recentemente Davis<sup>9</sup> e outros autores<sup>21</sup> descreveram centros colocados na artéria aferente do rim, sensíveis a alteração do fluxo ou da pressão sangüínea.

Como os impulsos recolhidos por êsses centros seriam capazes de atuar sobre a adrenal, constitui ainda matéria controvertida. Possivelmente, dois caminhos poderiam ser seguidos.

- a) Indireto — Os impulsos seriam conduzidos ao sistema nervoso central, provavelmente no hipotálamo, onde se colocaria um centro integrativo. Neste sentido, vale referir a importância que parece ter a inervação das carótidas e o próprio vago<sup>5</sup>. Dêste centro seriam liberadas substâncias capazes de estimular especificamente a zona glomerular da adrenal, funcionando como verdadeiros hormônios tróficos. Entre essas substâncias está o próprio ACTH, hormônio trófico do córtex adrenal, secretado pela adenohipófise e que parece estimular em certas condições, a secreção da aldosterona<sup>32</sup>. Entretanto, a longo prazo, tal papel do ACTH não é consistente, procurando alguns autores atribuir a uma ação depressora sobre o ACTH exercida pelo aumento concomitante da hidrocortisona<sup>5</sup>.

É interessante assinalar aqui as brilhantes experiências realizadas por Farrell<sup>11</sup> com extratos da glândula pineal, descobrindo uma subs-

tância capaz de estimular a zona glomerular da adrenal e que foi batizada de adrenoglomerulotropina. Finalmente, descreveu-se uma ação adrenocorticotrópica do próprio hormônio antidiurético, que estimularia diretamente a secreção de hidrocortisona e aldosterona<sup>17</sup>. Além desta atividade adrenocorticotrópica do HAD, que vem melhor demonstrar a relação íntima entre os fenômenos de retenção de sódio e água, há ainda autores que defendem as ligações estreitas entre o HAD e o ACTH<sup>29</sup>. Assim, o HAD seria liberado graças aos estímulos conduzidos pelos tratos hipotálamo-hipofisários e em contacto com a adeno-hipófise provocariam o aumento do ACTH, que por sua vez estimularia a adrenal.

b) Direto — Neste tipo não haveria necessidade de um centro no sistema nervoso central. Caberia referir especialmente o mecanismo de secreção da aldosterona por estímulos recebidos ao nível das arteríolas aferentes renais. Tobian<sup>35</sup>, Pitcock<sup>27</sup> e outros têm demonstrado em ratos submetidos à hipertensão e a dietas deficientes de sal, que as células justaglomerulares do rim, colocados na camada média das arteríolas aferentes, parecem estar intimamente relacionadas com a liberação de renina. A verificação do aumento de granulações nessas células em cães com insuficiência cardíaca congestiva e hipofisectomizados por Davis<sup>9</sup>, também tem levado à suspeita da produção aumentada de renina nessas situações. Como esses cães exibem hiperaldosteronismo acentuado, que é praticamente anulado pela nefrectomia bilateral, passou-se a relacionar as células justaglomerulares com o mecanismo de secreção da aldosterona. Como essas células se colocam estrategicamente na camada média das arteríolas aferentes renais, procurou-se estudar a que tipo de estímulos estariam sujeitas. Parece que a pressão diminuída ao nível das arteríolas ou uma diminuição de fluxo sanguíneo levam ao aumento das granulações destas células, o que seria indicativo da liberação aumentada de renina. Esta substância atuando sobre o hipertensinogênio plasmático produziria a angiotensina I, que seria, em seguida, convertida em angiotensina II, substância capaz de estimular especificamente a secreção de aldosterona, além de possuir uma atividade pressora das mais potentes.

Finalizando, citaremos outros estímulos capazes de aumentar a secreção da aldosterona: a) Laragh<sup>20</sup> e Johnson<sup>19</sup> têm mostrado que o nível de potássio plasmático influencia a secreção de aldosterona, de tal forma que o potássio alto no plasma estimula a secreção e o potássio baixo deprime; b) dietas com baixo conteúdo de sódio constituem um dos estímulos mais conhecidos para o aumento da aldosterona<sup>22</sup>; c) hemorragias, armazenamento de sangue nas extremidades inferiores pela colocação de torniquetes venosos, posição erecta, são também estímulos importantes para a secreção da aldosterona. Provavelmente atuariam através de uma redução do volume extracelular.

Estando a secreção da aldosterona intimamente relacionada com o volume do líquido extracelular ou intravascular, seria aparentemente paradoxal falar em redução de volume nos estados edematosos como fonte de estímulos para a aldosterona, uma vez que nesses estados temos, obviamente, o volume extracelular aumentado. Para contornar essa dificuldade, a maioria dos autores admite que o que realmente existe é uma má distribuição dos líquidos do corpo, armazenando-se em excesso em

algumas partes, em detrimento de outras onde estaria diminuído. Assim, o líquido coletado nas extremidades inferiores, a ascite, etc., seriam exemplos de quantidade de líquido aumentado em certo setor, enquanto que outros, onde se situam principalmente os centros receptores de volume, como a árvore arterial, estariam realmente diminuídos de volume, criando condições para estimular a secreção de aldosterona. Nesse sentido, Papper<sup>26</sup> prefere denominar de extracelular efetivo aquele que seria responsável pela secreção de aldosterona e de extracelular infetivo o representado pelos edemas, ascite, que não teriam influência sobre a liberação do hormônio.

#### FATORES RELACIONADOS COM A REABSORÇÃO DE ÁGUA

Tendo analisado os fatores ligados com a reabsorção primária de sódio e de água secundariamente, constitue até hoje uma das maiores incógnitas a verificação se, realmente, existe uma reabsorção de água, pelo menos até certo ponto, possa ser independente da de sódio. Evidentemente, o estudo da possível existência deste mecanismo terá forçosamente se relacionar com o hormônio antidiurético. É justamente este ponto o de maior controvérsia na literatura, em virtude dos resultados discordantes sobre a elevação ou não do hormônio nos estados edematosos. Parece que a dificuldade reside no fato de, até o momento, não existir técnicas suficientemente sensíveis para a dosagem do hormônio. Apesar dessas dificuldades, certos fatos observados nos edemas só poderiam ser melhor explicados admitindo-se também a reabsorção primária de água.

a) nos pacientes edematosos em tratamento com drogas que são espoliadoras de sódio verifica-se que, depois de uma fase inicial em que a excreção de sódio urinário se correlaciona bem com a excreção de água, deixa de haver tal correlação.

b) a relativa freqüência do aparecimento de hiponatremias em pacientes edematosos, especialmente quando submetidos a tratamento prolongado, cuja explicação poderia ser uma retenção de água predominante em relação à de sódio.

c) com certa freqüência, encontra-se em alguns estados edematosos (cirrótico<sup>30</sup>, cardíaco) um prejuízo na excreção de água quando os pacientes são submetidos a testes de sobrecarga. Como através destes testes se pretende inibir o hormônio antidiurético, a medida do "clearance" de água livre que, como já vimos, pode ser considerado um índice indireto da atividade desse hormônio, forneceria elementos para se avaliar a importância que o HAD possa representar nesses estados. Assim, um "clearance" de água livre diminuído corresponderia a uma atividade aumentada do HAD. Entretanto, vários autores que estudam o problema da excreção de água, procuram explicar os testes prejudicados sem a necessidade de um aumento do HAD. Todos estes fatos servem para demonstrar que o HAD pode representar um papel importante na retenção de água dos estados edematosos.

O hormônio antidiurético é secretado pela hipófise posterior e seus estímulos seriam principalmente os seguintes:

a) *Osmoceptores*, que são centros sensíveis a alterações da osmolaridade dos fluidos do corpo. Verney (cit. por Pitts<sup>28</sup>) sugere que sejam representados por vesículas colocadas nos núcleos supra-ópticos, funcionando como verdadeiros osmômetros sensíveis à osmolaridade do fluido adjacente. Dêstes centros os impulsos são conduzidos pelos tratos supra-óptico-hipofisários ao lobo neural da hipófise, causando a liberação do HAD.

b) *Receptores de volume*, como para a aldosterona, o HAD também parece obedecer a centros sensíveis a alterações de volume dos fluidos do corpo. Assim, Gauer e col.<sup>12</sup> admitem que a liberação de HAD pode depender de receptores de estiramento colocados no átrio esquerdo do coração, de modo que a distensão aumentada do átrio inibe o HAD, provocando uma diurese aquosa, enquanto que uma diminuição da distensão provoca uma liberação do HAD e, portanto, antidiurese. Tem-se verificado também que a respiração com pressão negativa contínua provoca diurese aquosa e com pressão positiva contínua resulta em antidiurese<sup>25</sup>. Admite-se nesse caso que os estímulos sejam originários de reservatórios sanguíneos torácicos, especialmente os grandes vasos. O capítulo dos receptores de volume para o HAD serve para demonstrar as relações estreitas que parecem guardar os mecanismos de retenção de sódio e água no organismo, além das ligações já referidas sobre a provável influência do HAD na secreção da aldosterona. Assim, são estímulos comuns para a antidiurese (HAD) e antinatriurese (aldosterona): 1) hemorragias, posição erecta, coleção de sangue nas extremidades inferiores com torniquetes venosos; 2) Gauer acredita que, enquanto o grau de distensão do átrio esquerdo do coração governa a excreção de água através do HAD, o átrio direito governa a excreção de sódio através da secreção da aldosterona; 3) a pressão alterada intratorácica influencia tanto a excreção de água como a de sódio<sup>25</sup>.

Tendo em vista êstes fatos, alguns autores advogam a necessidade da existência de um mecanismo coordenador central para a secreção da aldosterona e HAD, cuja localização seria ao nível do hipotálamo.

c) *Estímulos complexos*, como a dor, medo, apreensão, síncope, exercício e fumo liberam o hormônio antidiurético.

d) *Drogas* diversas, como éter, morfina, barbitúrico, nicotina, acetilcolina, adrenalina e histamina são potentes estimuladores do hormônio antidiurético.

Descrevem-se hoje três ações fundamentais para o HAD ao nível do rim: 1) controla a permeabilidade do túbulo distal e dos dutos coletores a água; 2) estimula a bomba de sódio no ramo ascendente da alça de Henle, cuja importância é muito grande no chamado mecanismo de multiplicação contracorrente; 3) regula o fluxo sanguíneo na zona medular, através principalmente dos *vasa recta*. Como já vimos, êstes vasos parecem ser importantes na manutenção da tonicidade do líquido medular, através do mecanismo de trocador contracorrente.

## ASPECTOS PARTICULARES

*Edema e ascite na cirrose hepática* — O rim do paciente cirrótico pode ser considerado como normal do ponto de vista anátomo-patológico. Embora se tenham descritos, eventualmente, alterações glomerulares e, às vezes, degenerações tubulares, tais achados não são freqüentes, existindo pacientes que falecem com edema, ascite, oligúria e uremia, cujo exame do rim não revela alterações dignas de nota. Vejamos então quais os fatores responsáveis na reabsorção de sódio e água dos cirróticos.

*Hemodinâmica renal:* A filtração glomerular encontra-se freqüentemente normal em pacientes cirróticos com ascite e edema; apenas em casos complicados com hiponatremia e uremia, a F. G. pode estar diminuída. É interessante observar que nesses casos o débito cardíaco está freqüentemente aumentado, tendo-se assim uma F. G. baixa na presença de um débito cardíaco alto, o que seria possível através de uma resistência periférica extra-renal diminuída. Nesse sentido é oportuno referir que, nos pacientes cirróticos, tem sido descrito um número aumentado de comunicações artério-venosas, o que contribuiria para uma resistência periférica diminuída.

O fluxo plasmático renal costuma acompanhar paralelamente as alterações da F. G., embora esta seja geralmente mais estável. Existe também a possibilidade da influência da fração de filtração nos casos onde a queda da F. P. R. é mais acentuada que a F. G. A pressão abdominal aumentada em virtude do acúmulo da ascite, repercutindo sobre a veia cava inferior, veia renal e pressão intra-renal, pode representar algum papel na retenção de sódio e água dos cirróticos, através, provavelmente, de alterações na hemodinâmica renal. Entretanto, até o momento, seu valor real não está estabelecido.

Outro fator que poderia influenciar na hemodinâmica é o material vaso-depressor de Schorr ou VDM (ferritina), que costuma estar em nível aumentado nos cirróticos. Esse material, cuja origem é provavelmente hepática, em virtude de um predomínio sobre o material vaso-estimulador ou VEM, pode ser responsável por uma limitação da atividade constritora dos capilares, o que seria mais um fator para explicar uma resistência vascular diminuída dos cirróticos. Atribui-se também ao VDM um papel estimulante do HAD, concorrendo assim para a retenção de água.

Embora seja difícil avaliar qual o papel das alterações da hemodinâmica nesses pacientes, não se deve desprezar a sua importância quando estão presentes, uma vez que surgem em casos mais avançados, agravando o problema terapêutico das ascites. Recentemente, tem-se tentado o uso de drogas com ação basicamente circulatória, como o metaraminol (Aramine), no tratamento da ascite dos cirróticos, com alguns resultados. A ação da droga seria, principalmente, através da melhora da filtração glomerular e fluxo plasmático renal<sup>14</sup>.

*Reabsorção tubular de sódio e água:* Neste ponto parece ter grande importância a aldosterona, visto que é nas cirroses hepáticas com ascite que se encontram os maiores aumentos da secreção desse hormônio<sup>21</sup>.

O aumento da aldosterona nos cirróticos implica sempre em verificar se é devido a uma secreção aumentada pela adrenal ou a uma inativação prejudicada pelo fígado lesado. A inativação da aldosterona está, realmente, prejudicada nas cirroses, sendo que a anormalidade reside na redução do grupo cetônico da aldosterona<sup>33</sup>. Entretanto, tal fato não parece ser o mais importante, pois haveria inibição sobre o córtex adrenal a fim de normalizar a situação. A síntese aumentada do hormônio parece estar definitivamente estabelecida pelos estudos com cateterização da veia adrenal. Os estímulos para a aldosterona já foram comentados, sendo que a diminuição do volume extracelular efetivo tem maior aceitação nas cirroses.

Examinemos o papel representado por alguns fatores peculiares das cirroses hepáticas com ascite.

1. Hipertensão portal — É uma constante nos pacientes cirróticos com ascite, parecendo estar estreitamente ligada com a retenção de sódio<sup>37</sup>. Atkinson<sup>3</sup> estudando pacientes cirróticos com e sem ascite, encontrou os maiores valores para a pressão intra-esplênica no grupo com ascite. O papel da hipertensão portal seria através da própria aldosterona, que determinando um grande acúmulo de sangue na área esplâncnica, diminuiria o volume extracelular efetivo. A hipertensão portal tem também importância como fator localizador, que faz com que esses pacientes acumulem líquido, freqüentemente, apenas na cavidade abdominal.

2. Hipoalbuminemia — Sendo o fígado órgão de síntese da albumina, as hepatopatias apresentam, freqüentemente, uma hipoalbuminemia, às vezes, acentuada. A baixa de albumina no sangue determina a queda da pressão osmótica plasmática. Podemos então ter redução de volume intravascular, criando condições para estimular a secreção da aldosterona. Outro provável mecanismo de ação seria através de um prejuízo da hemodinâmica renal.

3. Hormônios estrogênicos — Os pacientes cirróticos exibem aumentos dos estrógenos circulantes por causa da inativação prejudicada pelo fígado. Sua importância relativa seria devida ao fato de se ter demonstrado uma atividade de reter sódio nesses hormônios.

*Reabsorção de água:* Já foi focalizado o problema do HAD nos edemas em geral. Apenas vale lembrar que no cirrótico, seu aumento seria devido a duas causas: a) secreção aumentada; b) inativação hepática prejudicada, o que não tem sido constantemente verificado.

*Edema na insuficiência cardíaca congestiva* — Na insuficiência cardíaca congestiva o defeito primordial reside na capacidade deficiente do órgão central da circulação, o coração, de lançar o sangue através da circulação e suprir as necessidades dos tecidos. Como o rim recebe importante quota de sangue, quando se relaciona com o débito cardíaco (20 a 25% do débito em repouso), seria compreensível que uma redução do débito cardíaco repercutisse de modo acentuado sobre a hemodinâmica renal, ou seja, fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glome-

regular. Tal evidência seria mais nítida do que nos pacientes cirróticos onde pode haver alterações da filtração glomerular e fluxo plasmático renal na presença de um débito cardíaco aumentado.

Entretanto, a complexidade dos fatores que regula a hemodinâmica renal, comentada anteriormente, torna o problema da avaliação dessas alterações na retenção de sódio e água nos cardíacos ainda pouco clara. De qualquer forma, observa-se com freqüência no cardíaco grandes reduções de fluxo plasmático renal com alterações menores na filtração glomerular<sup>15, 16</sup>, que permanece sempre bem mais estável, mostrando valores baixos apenas em casos mais avançados. Em conseqüência podemos ter o aumento da fração de filtração que pode ter algum papel na retenção de sódio e água como já referimos anteriormente.

Na insuficiência cardíaca congestiva, o hiperaldosteronismo secundário não tem sido tão evidente como nas cirroses, parecendo que pelo menos o aumento do hormônio não ocorra em estágio precoce, quando já existe nítida reabsorção de sódio e água<sup>4</sup>. Os estímulos para secreção aumentada da aldosterona seriam através da redução do volume intravascular, particularmente no território arterial, em vista do débito cardíaco diminuído. Recentemente tem adquirido grande impulso o mecanismo da interação rim-adrenal de Davis e Laragh, que já comentamos a propósito dos mecanismos da aldosterona.

Em relação aos problemas do HAD na retenção de água nos cardíacos valem as considerações já referidas para os edemas em geral, ou seja, das dificuldades em demonstrar o seu papel, embora não deva significar tal fato que não tenha importância nos edemas cardíacos.

*Edema de origem renal* — Até o momento temos considerado o rim dos pacientes edematosos como normal, isto é, não apresentando alterações anátomo-patológicas evidentes. Entretanto, no edema das doenças intrínsecas do rim, essas alterações estarão presentes em maior ou menor grau e, portanto, devem ser consideradas. Analisaremos inicialmente o edema no síndrome nefrótico, por se aproximar mais na sua fisiopatologia dos edemas em geral e a seguir focalizaremos rapidamente os edemas na glomerulonefrite aguda e crônica.

*Síndrome nefrótica:* Embora compreenda várias entidades mórbidas, estudaremos apenas o edema na chamada nefrose lipóidica, onde as alterações anátomo-patológicas são mais uniformes e constituídas fundamentalmente por uma permeabilidade aumentada da membrana basal dos glomérulos. Neste caso temos a proteinúria maciça e a hipoproteinemia como as características mais importantes do edema.

Com relação à hemodinâmica renal, a filtração glomerular pode ser normal ou aumentada neste tipo de edema<sup>28</sup>. A reabsorção tubular de sódio parece ser o fator mais importante e a aldosterona tem papel primordial. Aliás, constitui juntamente com as cirroses hepáticas, a entidade que produz maiores aumentos na secreção do hormônio. O mecanismo para o seu estímulo seria através da redução do volume plasmático determinado pela hipoproteinemia acentuada. O HAD também pode representar algum papel na retenção de água dos edemas nefróticos.

*Glomerulonefrite aguda:* Neste caso, as alterações anátomo-patológicas são principalmente glomerulares, pelo menos em sua fase inicial. Atribue-se assim grande importância, para explicar a redução da excreção de sódio e água, às alterações na filtração glomerular que costuma estar acentuadamente reduzida sem diminuição proporcional do fluxo plasmático renal.

A aldosterona e o HAD também podem ser invocados neste tipo de edema. Mais raramente, a insuficiência cardíaca congestiva associada pode estar presente, representando algum papel no edema deste tipo de glomerulonefrite.

*Glomerulonefrite crônica:* Teremos nesta entidade uma miscelânea de fatores, dependendo fundamentalmente da fase do processo mórbido. Assim, poderemos ter grandes reduções na filtração glomerular e o edema decorrer dessa alteração, como também numa fase nefrótica, com proteinúria acentuada, o edema pode depender dos mecanismos já vistos para a síndrome nefrótica. Finalmente, a insuficiência cardíaca congestiva é mais freqüente que nos casos de glomerulonefrite difusa aguda, contribuindo para agravar a retenção de sódio e água. A aldosterona e o HAD também podem representar algum papel neste tipo de edema.

*Edema pré-menstrual* — Costuma-se observar freqüentemente, 7 a 10 dias antes das menstruações, uma retenção de sódio e água que, ao lado de um ganho de peso, pode produzir edema clínico. Essa retenção tem sido atribuída a uma reabsorção tubular aumentada, para a qual tem sido responsabilizada um hiperestrogenismo absoluto ou relativo<sup>18</sup>, a aldosterona e o HAD.

*Edema na gravidez* — A prenhez normal se acompanha também de uma retenção de água e de sódio. São interessantes nesse sentido os estudos da hemodinâmica renal realizados por Alvarez<sup>1</sup> que atribui papel saliente para a filtração glomerular e fluxo plasmático renal na retenção de sódio e água.

A filtração glomerular e o fluxo plasmático renal se elevam no primeiro trimestre da gestação para depois caírem progressivamente, atingindo níveis abaixo do normal algumas semanas antes do parto. Na toxemia da gravidez (eclâmpsia) existe freqüentemente queda mais acentuada da filtração glomerular e fluxo plasmático renal do que na gravidez normal, embora a queda do fluxo plasmático renal não seja tão pronunciada como a da filtração glomerular.

A aldosterona e o HAD também são responsabilizadas por uma reabsorção tubular aumentada, embora não se consiga avaliar qual a importância desses fatores.

*Edema idiopático* — É assim chamado o edema que surge em pacientes onde não se evidencia doença cardíaca, renal ou hepática. Ocorre freqüentemente em mulheres jovens e parece ser influenciado pela posição de pé, pelo calor ambiental e por estímulos psíquicos. Tem sido responsabilizado a aldosterona para a retenção de sódio nesse tipo de edema.

## TRATAMENTO

*Aspectos gerais* — Baseado na fisiopatologia, a terapêutica dos edemas compreende um conjunto de medidas que visam combater a retenção urinária de sódio e água. A maioria das armas de que se dispõem para êsse fim atuam na excreção de sódio, provocando secundariamente a saída de água.

*Dictas*: A prescrição de uma dieta balanceada, especialmente quanto ao conteúdo protéico e electrolítico (Na e K), dependerá evidentemente da condição mórbida responsável pelo estado edematoso. Por essa razão, deixaremos de comentar o conteúdo protéico e de potássio, analisando apenas o conteúdo de sódio por se constituir no fator comum em todos os edemas.

Não existe concordância na literatura quanto à quantidade de sódio da dieta, havendo variações grandes desde as dietas muito restritas com cerca de 5 a 10 mEq de sódio (tipo dieta de arroz) até dietas de 25 a 30 mEq (tipo dieta geral acloretada). Esta falta de padronização na administração de sódio serve para demonstrar que não se deve ter uma idéia preconizada em relação a determinada dieta, mas seria interessante variar a quantidade de sódio de acôrdo com a intensidade da retenção que o paciente apresenta. Surge aqui o ponto mais importante, que será o de verificar qual a capacidade de reter sódio em cada caso particular. Nesse sentido é conveniente, sempre que possível, avaliar a excreção urinária de sódio através de dietas não restritas, desde que a excreção variará de acôrdo com a quantidade ingerida. Desta forma poderemos ter uma informação mais objetiva na administração de sódio, restringindo-o adequadamente. Êsses cuidados são necessários porque as dietas muito restritas em sódio, quando em uso prolongado poderiam apresentar inconvenientes maiores que superariam seus efeitos benéficos eventuais. Os inconvenientes seriam principalmente:

a) a restrição de sódio nas dietas tem demonstrado, como já vimos, aumentar a secreção da aldosterona;

b) o uso, atualmente, de medidas potentes para espoliar sódio associado com dietas restritas tem provocado o aparecimento com certa frequência de complicações, especialmente as hiponatremias, que nesses estados constituem um problema terapêutico de maior gravidade.

Tendo em vista êstes fatos e na impossibilidade de se avaliar melhor a retenção de sódio, somos adeptos do uso de dietas menos restritas, contendo em tôrno de 500 a 600 mg de sódio (20 a 30 mEq), mesmo nos casos de extrema retenção urinária.

*Limitação da ingestão de líquidos*: Trata-se de medida freqüentemente aconselhável e de fácil execução, procurando-se restringir os líquidos ingeridos nesses pacientes, de modo a colocá-los em balanço negativo de água.

*Drogas:* Procuraremos citar as principais drogas empregadas, focalizando rapidamente os seus prováveis mecanismos de ação e a maneira mais adequada de serem administradas.

a) Organomercuriais — São os diuréticos mais antigos e de largo uso ainda hoje, apesar das conquistas mais recentes neste setor. Conquanto seu mecanismo de ação não esteja definitivamente estabelecido, vários estudos parecem demonstrar que sua ação se faz ao nível do túbulo renal, particularmente o proximal, impedindo a reabsorção de sódio. Afirma-se com freqüência que a droga agiria primariamente no íon cloro, impedindo assim a reabsorção de sódio. Embora o nível normal ou alto de cloro plasmático condicione melhor ação da droga, tal mecanismo ainda não está esclarecido. Mudge e Weiner<sup>24</sup> acreditam que são alterações do pH antes que do cloro plasmático, que melhoram a resposta renal ao mercurial, tendo em vista o fato dessas drogas serem refratárias em situações com pH alcalino e cloro alto no plasma (alcalose respiratória).

Há autores que defendem uma ação da droga no túbulo distal. Entretanto, como o mercurial geralmente aumenta o "clearance" de água livre, essa observação seria contrária a uma ação distal importante da droga.

O diurético mercurial deve ser administrado em dias alternados ou cada três dias, preferindo-se freqüentemente a via intramuscular na dose de 1 a 2 cm<sup>3</sup>.

A droga provoca natriurese e clorurese comparáveis, com pequena excreção de potássio.

b) Acidificantes — São usados o cloreto de amônio, cloreto de cálcio e o cloreto de potássio. Têm pouco valor como diuréticos isolados. Como o nível de cloro sangüíneo é importante para a ação dos mercuriais, o papel principal desses sais é o de fornecer êsse íon para melhor resultado dos mercuriais. A escolha do tipo de sal dependerá da moléstia primária responsável pelo edema, obedecendo a contra-indicações relativas, como o cloreto de amônio para os cirróticos, o cloreto de cálcio em cardíacos, o cloreto de potássio em renais. As doses são de 6 a 10 g para o cloreto de cálcio e amônio por via oral e o de potássio 2 a 3 g diários.

c) Xânticos — Preconiza-se também o uso de um xântico, como a aminofilina endovenosa, uma a duas horas após o mercurial, a fim de potencializar a sua ação. Como diurético isolado não tem valor.

d) Tiazidas — Constituem um grupo de drogas mais recentes, desde a clorotiazida a primeira do grupo, até às últimas como a bendroflumetiazida<sup>2</sup>.

Têm a vantagem do uso oral, de não serem refratárias em relação ao pH sangüíneo e de terem potência quase igual à dos diuréticos mercuriais. O mecanismo de ação desta drogas não é bem conhecido, parecendo atuar nos túbulos renais proximal e distal, com ação mais importante no primeiro. Há autores que defendem a possibilidade dessas

drogas atuarem como inibidores da anidrase carbônica, baseados em estudos *in vitro*. A principal objeção a essa hipótese é que essas drogas provocam excreção acentuada de cloro, ao contrário da acetazolamida, considerada como protótipo de inibidor da anidrase carbônica, que provoca retenção de cloro.

Essas drogas causam natriurese e clorurese comparáveis e excreção de potássio superior aos mercuriais.

A administração pode ser feita diariamente, sendo sempre interessante interromper no fim de 5 a 6 dias e depois recomeçar, tendo em vista que a ação é nítida no 1.º, 2.º e 3.º dias, perdendo em seguida o seu efeito. Para a clorotiazida podem ser empregadas doses de 500 a 2000 mg em duas tomadas e para o grupo das bendroflumetiazidas doses de 5 a 20 mg.

A procura sistemática de drogas potentes por via oral, tem resultado no aparecimento de compostos que, embora não derivadas das tiazidas, (ftalimidas, Quinetazona) deixaremos de comentar por se assemelharem ao modo de ação destas drogas. Finalmente, pode-se fazer associação destas drogas com mercuriais com bons resultados, especialmente quando as drogas isoladamente perderem a sua efetividade.

e) Acetazolamida (Diamox) — É inibidor da anidrase carbônica, provocando excreção de sódio, bicarbonato e potássio e retenção de cloro, de modo a produzir uma acidose hiperclorêmica. É um diurético fraco, tendo seu uso muito limitado.

f) *Inibidores da aldosterona*<sup>7</sup> — Tendo em vista o papel importante que a aldosterona parece representar na maioria dos pacientes edematosos, a procura de compostos que tivessem capacidade de inibir êsse hormônio, resultou no aparecimento das espirolactonas, particularmente da espirolactona conhecida como Aldactona<sup>(14)</sup>.

Consideramos êste composto como das maiores conquistas na terapêutica dos edemas, especialmente naqueles onde existe uma nítida influência da aldosterona. Sua ação parece se fazer inibindo a aldosterona ao nível do túbulo renal, invertendo os seus efeitos, isto é, provocando excreção de sódio e retendo potássio. A dose habitual por via oral é de 100 mg/dia, sendo os comprimidos de 25 mg, em duas tomadas. Pode também ser associada com diuréticos mercuriais ou tiazídicos com bons resultados.

g) Corticóides — Até agora referimos o estudo de drogas que atuam fundamentalmente na excreção de sódio, provocando em conseqüência a saída de água.

Os glicocorticóides sintéticos como prednisona<sup>8</sup>, metil-prednisolona, triancinolona e outros, parecem ter ação primária na excreção de água nos pacientes edematosos, talvez por mecanismo competitivo com o hormônio antidiurético. Além disso, freqüentemente se consegue melhora da filtração glomerular com essas drogas.

Pode ser interessante a associação desta droga com outros diuréticos com ação primária na excreção de sódio. As doses são as habituais para êsses corticóides, por via oral.

h) Diuréticos osmóticos — Constituem um grupo de drogas valiosas no tratamento dos edemas, especialmente nos casos onde existe uma redução da filtração glomerular. Podem ser usados a uréia, glicose, manitol. Destas drogas, o manitol deve ser preferido, sendo freqüentemente usado em solução de 10, 20, 25%, endovenosamente, num período de 4 a 6 horas. Sua ação parece ser ao nível do túbulo proximal, impedindo a reabsorção de sódio provocando assim a excreção de água. Uma das indicações mais interessantes é a sua associação com outros diuréticos<sup>31</sup> já citados.

i) Albumina humana pobre em sal — Nos estados edematosos caracterizados por hipoalbuminemia como o nefrótico e o cirrótico, a administração de albumina humana, em solução iso ou hiperoncótica, pode ser um recurso auxiliar de valor no tratamento do edema. Sua ação mais provável seria através da melhora da pressão oncótica do plasma, expandindo assim o volume intra-vascular, o que poderia refletir na melhora da hemodinâmica renal e na diminuição da secreção de aldosterona.

*Aspectos particulares* — Referimos até agora um conjunto de medidas que podem ser empregadas nos edemas em geral, apenas com pequenas adaptações para cada caso em particular. Entretanto, existem medidas auxiliares no tratamento dos edemas, geralmente mais relacionadas com a doença primária, que também devem ser referidas.

a) Digitálicos — O edema da insuficiência cardíaca congestiva está, como já vimos, estreitamente relacionado com o débito cardíaco diminuído ou pressão venosa aumentada. Assim, a administração de digitálicos nesses estados, melhorando o débito cardíaco e reduzindo a pressão venosa, contribui para a diurese do paciente. Não se tem comprovado uma alteração nítida na hemodinâmica renal com os digitálicos<sup>15, 23</sup> e, como provocam certa excreção de sódio, os autores preferem admitir alguma ação na reabsorção tubular.

b) Glicocorticóides — Nos edemas de pacientes nefróticos, os glicocorticóides apresentam um papel saliente na redução da proteinúria afastando assim um dos fatores mais importantes da fisiopatologia desses edemas.

c) Anastomoses venosas — Nos pacientes cirróticos, especialmente nos casos de grande dificuldade na eliminação da ascite, pode-se tentar a remoção da hipertensão portal através de anastomoses venosas, como a derivação porto-cava por exemplo. Quando a operação é exequível, consegue-se, freqüentemente, livrar o paciente da ascite, embora apareça edema discreto nos membros inferiores, que não chega a se constituir num problema terapêutico.

d) Paracenteses — No caso de ascites volumosas que trazem perturbações respiratórias para os pacientes, pode-se realizar paracenteses pequenas, com retirada de 3 a 4 litros de líquido vagarosamente. O uso de paracenteses evacuadoras deve ser evitado, devido aos riscos que correm os pacientes em virtude das espoliações que determinam, sem praticamente efeitos benéficos.

QUADRO DAS PRINCIPAIS DROGAS DIURÉTICAS COM OS MECANISMOS DE AÇÃO E REPERCUSSÕES URINÁRIAS E PLASMÁTICAS

Droga	Urina						Plasma						Ação renal			
	H <sub>2</sub> O	Na	K	Cl	HCO <sub>3</sub>	Na	K	Cl	Res. Alc.	Hemodinâmica		Inibição da reabsorção tubular		H <sub>2</sub> O		
										F. G.	F. P. R.	proximal	distal		Na	
																Na e H <sub>2</sub> O
Mercurial	+++	+++	+	+++	O a +	O a -	O a -	---	++	O	+	++	?	N		
Tiazídas	+++	+++	++	+++	O a -	---	---	---	++	?	+	++	+	N		
Diamox (R)	++	++	++	---	+	O a -	++	++	---	O	O	O	++	N		
Aminofilina	+	+	O	+	O	O	O	O	O	+	+	+	N	N		
Aldactona (R)	++	++	- a +	++	?	O a -	++	O	?	O	?	?	++	N		
Glicocorticóide sintético	++	+	+	+	?	O	++	O	O	+	+	N	- a +	++		
Manitol	++	++	+ a ++	++	?	O	O	O	O	?	?	++	N	N		
Albumina humana	+ a ++	++	+	++	?	O	O	O	O	O a +	O a +	?	?	N		
Digitálico	+	+	+	+	?	O	O	O	O	+	+	+	?	N		
Simpatolíticos <sup>4</sup> (dibenzileno)	++	++	+	?	?	O	O	O	O	O	+	?	?	N		
Aramine (R)	+	+	+	+	?	O	O	O	O	+	+	?	?	?		

aumento: (+) discreto; (++) moderado; (+++) acentuado \* O = inalterado \* diminuição: (—) discreta; (---) moderada; (----) acentuada \* N = sem ação \* ? = duvidoso.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALVAREZ, R. R. — The retention of sodium and water in toxemia of pregnancy. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 423-432.
2. ANDRADE, D. R.; CAMPANA, A. O.; NEVES, D. P. — Estudo comparativo de um novo diurético, a 3-Bendroflumetiazida com a clorotiazida em pacientes cirróticos com ascite. *Rev. Assoc. med. Bras.*, 7:196-202, 1961.
3. ATKINSON, M.; LOSOWSKY, M. S. — The mechanism of ascites production in chronic liver disease. *Quart. J. Med.*, 30:153-166, 1961.
4. BARGER, A. C.; MULDOWNEY, F. P.; LIEBOWITZ, M. R. — The role of the kidney in the pathogenesis of congestive heart failure. *Circulation*, 20:273-285, 1959.
5. BARTTER, F. C.; MILLS, I. H.; BIGLIERI, E. G.; DELEA, C. — Studies on the control and physiologic action of aldosterone. *Recent Progr. Hormone Res.*, 15:311-344, 1959.
6. BARTTER, F. C.; GANN, D. S. — On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone. *Circulation*, 21:1016-1023, 1960.
7. BARTTER, F. C. — The Clinical Use of Aldosterone Antagonists. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1960.
8. CARBONE, J. V.; MATHEWS, H. B. — The use of prednisone to initiate or potentiate diuresis in chronic hepatic disease with ascites. *Gastroenterology*, 38:52-59, 1960.
9. DAVIS, J. O. — Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. *Circulation*, 25:1002-1014, 1962.
10. DINGMAN, J. F. — Role of the neurohypophysis in cardiac edema. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 731-737.
11. FARRELL, G. — Adrenoglomerulotropin. *Circulation*, 21:1009-1015, 1960.
12. GAUER, O. H.; HENRY, J. P.; SIEKER, H. O. — Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:1-26, 1961.
13. GOODYER, A. V. N.; JAEGER, C. A. — Renal response to nonshocking hemorrhage. Role of the autonomic nervous system and of the renal circulation. *Amer. J. Physiol.* 180:69, 1955.
14. GORNEL, D. L.; LANCESTREMERE, R. G.; PAPPER, S.; LOWENSTEIN, L. M. — Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec's cirrhosis, induced by the administration of the pressor amine, metaminalol (aramine). *J. clin. Invest.*, 41:594-603, 1962.
15. GROLLMAN, A. — Water, electrolyte and hydrogen ion changes in congestive heart failure. *In* J. H. Bland: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Saunders, Philadelphia, 1963, p. 225-246.
16. HEYSSEL, R. M.; MENEELY, G. R. — The role of the kidney in salt and water retention associated with congestive heart failure. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 721-728.
17. HILTON, J. G. — Adrenocorticotrophic action of antidiuretic hormone. *Circulation*, 21:1038-1046, 1960.
18. ISRAEL, S. L. — Hormonal and electrolyte factors in the development of tension menstrual. *In* Moyer & Fuchs: Edema, Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 444-448.
19. JOHNSON, B. B.; LIEBERMAN, A. H.; MULROW, P. J. — Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium. *J. clin. Invest.* 37:757-766, 1957.
20. LARAGH, J. H.; STOERK, H. C. — A study of the mechanism of secretion of sodium-retaining hormone (aldosterone). *J. clin. Invest.*, 36:383-392, 1957.
21. LARAGH, J. H. — Hormones and pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone and angiotensin II. *Circulation*, 25:1015-1023, 1962.
22. LUETSCHER JR., J. A.; AXELRAD, B. J. — Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 87:650-653, 1954.
23. MILLS, L. C.; MOYER, J. H.; FALUDI, G. — The diuretic effect of digitalis glycosides and the adrenal steroids. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 325-333.
24. MUDGE, G. H.; WEINER, I. M. — The mechanism of action of mercurial and xanthine diuretics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71:344-354, 1958.
25. MURDAUGH JR., H. V.; SIEKER, H. O.; MANFREDI, F. — Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J. clin. Invest.*, 38:834-842, 1959.
26. PAPPER, S. — The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine (Baltimore)*, 37:299-316, 1958.
27. PITCOCK, J. A.; HARTROFT, P. M.; NEWMARK, L. N. — Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular cell granulation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 100:868-869, 1959.
28. PITTS, R. F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1963.
29. SAWYER, W. H.; MUNSICK, R. A.; VAN DYKE, H. B. — Antidiuretic hormones. *Circulation*, 21:1027-1037, 1960.
30. SCHEDL, H. P.; BARTTER, F. C. — An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. *J. clin. Invest.*, 39:248-261, 1960.
31. SHALDON, S.; MAC LAREN, J. R.; SHERLOCK, S. — Resistant ascites treated by combined diuretic therapy. *Lancet*, 1:609-613, 1960.
32. SIMS, E. A. H.; SOLOMON, S. — The role of antidiuretic hormone and of aldosterone in control of water and electrolyte balance. *In* J. H. Bland: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Saunders, Philadelphia, 1963, p. 65-89.
33. STREETEN, D. H. P. — The hepatic metabolism of adrenocortical steroids and some clinical implications thereof. *Gastroenterology*, 37:643-658, 1959.
34. STREETEN, D. H. P. — The place of endogenous steroids in heart failure. *In* Moyer

& Fuchs. Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 738-745. 34. TOBIAN, L.; JANECEK, J.; TOMBOULIAN, A. — Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 100:94-96, 1959. 36. VANDER, A. J.; MALVIN, R. L.; WILDE, W. S.; SULLIVAN, L. P. — Reexamination of salt and water retention in congestive heart failure. *Amer. J. Med.*, 25:497-502, 1958. 37. WELCH, C. S. — The role of outflow block and portal hypertension in the production of ascites. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 575-578. 38. WELT, L. G. — Volume receptors. *Circulation*, 21:1002-1008, 1960. 39. WOLF, A. F. — Volume and pressure imbalance in the genesis of edema. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 23-30.

---

## PROBLEMS IN THE DEVELOPMENT AND USE OF ORAL POLIOVIRUS VACCINE

ALBERT B. SABIN \*

I have spent a great part of my life in the pursuit of knowledge about the natural history of poliomyelitis and in the development of vaccines that may give man the power to eliminate this disease as a source of human misery. On this occasion I have, therefore, chosen to present to you not a detailed analysis of isolated observations, which are already available for critical evaluation in the scientific literature, but rather a review of some of the problems that had to be solved and my interpretation of the assembled facts which are the basis for the expectation that poliomyelitis may now be eliminated from many parts of the world.

The following basic facts in the natural history of poliomyelitis are of fundamental importance in guiding our attempts completely to eliminate this disease:

1. Poliomyelitis is primarily an infection of the human alimentary tract — and it is well to recall here that the crucial evidence for establishing this fact became available only a little over 20 years ago.
2. The polioviruses maintain themselves in nature by passing with contaminated feces, directly or indirectly from one susceptible human being to another. Except in unusual circumstances when people have paralysis of deglutition, the virus that is present in the posterior pharyngeal wall is swallowed and is not expelled through the mouth for transmission to others. While polioviruses are readily detected in extrahuman sites, such as flies and reaches which have access to human feces, there is no evidence at the present time, of a cycle of transmission independent of the human alimentary tract.
3. There are only three main immunologically distinct types of poliovirus and not an ever-changing, unmanageably larger number. This important fact, first established only about 12 years ago through the collaborative efforts of many investigators, has survived in the face of many extensive studies by more precise methods in the ensuing years. These later studies, however, did reveal the important fact

---

\* Distinguished Service Professor of Research Pediatrics, University of Cincinnati.

Conferência proferida no dia 28 de agosto na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por ocasião do cinquentenário do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz.

that some of the newly recognised Coxsackie and ECHO viruses may occasionally produce paralytic disease clinically indistinguishable from poliomyelitis. While the paralytic disease caused by these other enteric viruses fortunately occurs only rarely and is usually, but not always of short duration, it must, nevertheless, be expected to persist even after all the disease caused by the three types of poliovirus has been eliminated by specific vaccination.

4. Naturally acquired immunity can persist a lifetime in the absence of reinfection — a fact that has been established by the studies of Paul and his associates on Eskimos living in prolonged isolation from outside human contact.
5. Natural infection leaves behind it varying degree of intestinal resistance to viral multiplication, which serves to eliminate many people from the chain of transmission of the polioviruses. This important fact was established only during the past 10 years by two types of precise study: a) by observation of long duration on families prior to and following episodes of laboratory recognized natural infection, and b) by quantitative studies on excretion of virus after feeding of various doses of attenuated strains.
6. Not all naturally occurring polioviruses have the same capacity for multiplication in extraneural tissues outside the alimentary tract or the same capacity for damaging the neurones, whose destruction in large numbers is responsible for the paralysis. It was not until the important work of Enders, Weller and Robbins made it possible for us to recognise and measure the activity of polioviruses in cultures of non-nervous tissue, that it became possible to learn so much about the properties of the polioviruses beyond their capacity for damaging the nervous system. These new methods also provided the tools for the selection of the special viral particles, from whose progeny it was possible to prepare the live, attenuated orally administered poliovirus vaccines that now provide us with the means and the hope for the complete elimination of poliomyelitis.

The development of an effective, formalinized virus vaccine by Dr. Salk provided the first means by which many thousands of cases of paralytic poliomyelitis could be prevented. Although killed virus vaccine of adequate potency and in an adequate number of doses can provide protection against paralysis for 90 per cent or more of vaccinated individuals, carefully controlled experimental and field studies have shown that it has no effect on the multiplication of polioviruses in the intestinal tract of the immunized persons. Even the most extensive use of killed virus vaccine, that has been possible to achieve in some places, has not interfered with the continued dissemination of the naturally occurring polioviruses, nor, when these viruses have been especially virulent, with the occurrence of serious epidemics. Such epidemics have occurred in the USA, Canada, Hungary, Israel, Japan most recently in Australia. These epidemics affected the unvaccinated, the inadequately vaccinated, those who have failed to develop immunity even after three or more doses of killed virus vaccine, and those who had lost their immunity

a year or more after vaccination. There is no question that these epidemics would have claimed thousands more victims if it had not been for the beneficial effects of the Salk vaccine among the large number who were adequately immunized with it. But the fact that those who are themselves adequately protected by the Salk vaccine, retain the capacity for disseminating dangerous polioviruses in their own families and communities is one of the most important factors in the continued occurrence of poliomyelitis among highly vaccinated populations.

Our present knowledge of the properties and behavior of the live, attenuated poliovirus vaccines has been laboriously accumulated during the past ten years by the studies of large numbers of investigators in many parts of the world. I hope you will forgive me if at this point I reminisce a little about some of the major steps and problems in the development of the attenuated, oral poliovirus vaccines currently in use in almost every part of the world. At first there was the task of finding by experimental modification and selection of strains of poliovirus of each of the three types that had the least residual activity in the nervous system, the least capacity for multiplication in extraneural tissues outside of the alimentary tract as measured by viremia, and the greatest capacity for multiplication in the intestinal tract. Quantitative studies on monkeys and chimpanzees established that the nervous system of the lower primates, were more susceptible to poliovirus than that of the higher primates, while the reverse was true for the alimentary tract. Thus, it became necessary to extend the studies to human volunteers when it was found that polioviruses that were devoid of paralytogenic activity in chimpanzees multiplied poorly or not at all in the alimentary tract of monkeys, and that amounts of virus that multiplied poorly or not at all in the alimentary tract of chimpanzees, multiplied very well in the intestinal tract of susceptible adult human volunteers. The paralytogenic activity of highly virulent polioviruses when given by mouth to chimpanzees, compared with the incidence of paralysis in human beings during the course of the most severe epidemics on record, was the basis for the assumption that the nervous system of the most highly susceptible human beings was no more susceptible to polioviruses than that of chimpanzees. Thus each strain that was completely avirulent by direct intraspinal inoculation of very large doses in chimpanzees, was then studied for its behavior on feeding to nonimmune adult volunteers. The strains that were finally selected had the least residual activity in the spinal cord of the more susceptible monkeys, and multiplied in the intestinal tract of the human volunteers, with little or no demonstrable viremia, and with the least detectable alteration in neurovirulence of the virus excreted in the stools. The appearance in the stools of some virus particles, that were less attenuated than the virus that was fed as determined by direct inoculation of different amounts of virus in the nervous system of monkeys, was the subject of many extensive studies. With the more desirable strains these altered virus particles appeared rather late during multiplication in the intestinal tract after the individual had already developed specific antibodies. These altered particles, did not have a selective advantage in the intestinal tract, since they often disappeared after continued multiplication, and did not significan-

tly increase in amount or virulence on continued transmission from one person to another. Although it at first seemed that this phenomenon might be due to the fact that the virus that was fed consisted of a genetically mixed population of virus particles, it was found that the progeny of multiply purified single plaques behaved in a similar manner after multiplication in human intestinal tract. Beginning in 1957, extensive studies were carried out with the selected strains on increasingly larger groups of persons in institutions, homes, nurseries, and in cities in different parts of the world where large numbers of susceptible children and adults were in contact with varying and increasing numbers of vaccinated children. All of these studies have led to the conclusion, that the transmission of polioviruses from vaccinated to unvaccinated is not associated with any hazard of acquiring poliomyelitis.

The studies on the multiplication of the vaccine strains in the human alimentary tract revealed many new facts of basic importance to the use of oral vaccines for the control and elimination of poliomyelitis. Thus the vaccine strains multiplied extensively in the intestinal tracts of those without naturally acquired immunity, regardless of whether or not or how much specific antibody they may have, either placentally transmitted or acquired from inoculations of killed virus vaccine. On the other hand in persons with naturally acquired immunity, the vaccine strains multiplied poorly or not at all depending in part on the dose fed — again without reference to the level of demonstrable antibody in the blood. Resistance to reinfection after oral vaccine feeding was as good or better than after naturally acquired infection. The degree of subsequent intestinal resistance to reinfection was found to be independent of the presence of demonstrable antibody in the blood, but depended rather on the extent of initial multiplication in the intestinal tract, which is optimal when each type multiplies separately as long as possible without interference from other viruses.

Interference by other intestinal viruses became another problem for intensive study. Under certain conditions, the multiplication of another virus in the intestinal tract was found to interfere either with the initial inoculation of the vaccine strain or with its multiplication at a high level for a sufficiently long time to produce an adequate antibody response or adequate resistance to reinfection. As regards the interference among the three different types of vaccine virus, the problem was solved by administering the three types separately at intervals of not less than four to six weeks, or by administering a mixture of the three types on two or three occasions. As regards interference by other enteric viruses, it was found that they played no significant role during the winter and spring months in temperate climates in countries like the U.S.A., Britain, Switzerland, Czechoslovakia and Yugoslavia, where ninety-five to one hundred per cent of young children developed antibody to all three types following the feeding of the three types separately or of the trivalent mixture on three occasions. In subtropical and tropical countries, where the prevalence of naturally occurring polioviruses and other enteric viruses has been found to be extraordinarily high among young children during all months of the year, rapid mass feeding of a

mixture of all three types of the vaccine was found to result in a marked suppression of the naturally occurring enteric viruses for a period of about four weeks and an extensive natural transmission of the vaccine strains. This natural transmission of the vaccine strains is, however, so markedly curtailed in about 4 to 6 weeks, that it is necessary to repeat the mass feeding a second time to achieve immunization of ninety per cent or more of the previously non-immune children. This procedure of mass vaccination in tropical countries can thus harmlessly achieve within a few months an immunogenic effect in the child population for which nature requires at least four years and for which nature extracts a varying and sometimes high price in paralysis.

The routine use of oral poliovirus vaccine on a mass scale which began in many countries in 1960 was preceded by the most extensive trials in different parts of the world over a period of three years. In 1957, 1958 and 1959 the tests proceeded step by step on increasingly larger numbers — tests on hundreds were followed by tests on thousands, ten thousands, hundred thousands and finally in the spring of 1959 on millions. In all of these preliminary trials fifty per cent or more of the population remained unvaccinated to study the effects of the spread of the vaccine strains to the unvaccinated. Trials were carried out in countries with large numbers of susceptible adults as well as in countries where almost all persons over five years of age are immune. In all of these trials it was evident that the spread of the vaccine strains to unvaccinated susceptible children and adults, and the resulting immunization by contact, was without harmful effects — a fact that has been amply confirmed by extensive subsequent experience in many countries. The remarkable international collaboration, without reference to political orientation of countries, was particularly gratifying because it showed how barriers can be overcome when people decide to work together on a common goal of importance to all mankind. I particularly wish to mention here the great contribution of the first excellent mass trial on 144,000 children in Czechoslovakia at the end of 1958 and the subsequent excellent studies on millions of children in the Soviet Union in 1959. The large numbers of susceptible adults in Estonia, Latvia and Lithuania provided data of special importance that were lacking before. The official acceptance of the vaccine in the United States in August, 1960, followed studies with all three types in the American cities of Cincinnati, Ohio and Rochester, New York, on a total of about three hundred thousand children in the spring of 1960, and further large scale tests in different cities were carried out in 1961 before licensure of the commercially produced vaccines.

The extensive laboratory tests that were carried out during the Cincinnati study in the spring of 1960 showed that vaccination of about seventy-five per cent of the pre-school children with all three types and of the school children with type one was capable of breaking the chain of transmission not only of type one but of all three types of poliovirus after an initial extensive dissemination of the vaccine strains in the community. Similar studies in Czechoslovakia and Hungary, where more than ninety per cent of the children were vaccinated in 1960, showed

a similar suppression of dissemination of polioviruses and with it a suppression of paralytic disease caused by polioviruses. In Rochester, New York, where as a result of improper organization only twenty per cent of the pre-school children received the type one and type three oral vaccines in May and June of 1960, there was evidence that the spread of naturally occurring type one poliovirus which was previously present in the community was not prevented. In Mexico, where the incidence of naturally occurring polioviruses is much higher, the administration of oral vaccine to only twenty to fifty per cent of the pre-school children during the field trials of 1959 did not significantly alter the dissemination of polioviruses and the disease continued to occur among the non-immune portions of the population the following year.

Since the first mass use of the oral vaccines in 1960, it is estimated that almost two hundred and fifty million people in all parts of the world have received the vaccine both in emergency anti-epidemic programs as well as in routine immunization programs. These mass programs have not been without problems of interpretation of the significance of a great variety of concurrent disease. When hundreds of thousands or millions of people are simultaneously given a vaccine or a drink of water or anything else, it must be expected that the various diseases which afflict human beings will continue to occur in the subsequent days, weeks, and months. And yet the tendency for *post hoc propter hoc* reasoning is so great, that almost everything under the sun — both good and bad — has been blamed on the vaccine during these mass campaigns. The most difficult to answer are those who ask whether you can with absolute certainty *exclude the possibility* that a certain event or a certain illness, particularly one that occurs only rarely, is not related to the vaccination. It is obvious that diseases which occur without any reference to vaccination will have a similar frequency also after vaccination. Controlled studies have been carried out in many places to determine especially whether the oral vaccines produce fever, systemic symptoms, or any sort of illness, and these have invariably shown the same frequency among non-contact, unvaccinated persons as among the vaccinated. Of particular interest have been diseases that are associated with various forms of paralysis that are known to have a variety of causes other than the polioviruses — among these one may mention particularly infectious polyneuritis and disseminated, perivenous encephalomyelitis. Although it should hardly be necessary to stress this point, it must, nevertheless, be emphasized that these diseases which occur irregularly in different places and different times, without any reference to vaccination, must also be expected to appear among some of the millions of persons who receive the oral poliovirus vaccine, or for that matter anything else. During the very careful clinical and virologic surveillance that we carried out in Cincinnati in 1960 after the administration of oral vaccine to about one hundred and eighty thousand children under 19 years out of a total population of about eight hundred and fifth thousand, we encountered 3 fatal cases of infectious polyneuritis (or polyradiculitis as some call it), and it so happened that all of them occurred in persons who did not receive the vaccine, had no intimate

association with vaccinated persons, and had no poliovirus in their stools. By mere chance, of course, the opposite could have happened and did happen in other places. On the basis of all the accumulated information in various countries there is now no justification for regarding various neurologic manifestations that are only rarely encountered among persons who have received the oral vaccines as anything but coincidental.

The experience of the past three years have already given us an indication of the requirements for obtaining the best results with the oral vaccines, although it is obvious that much remains to be learned in the coming years. There is now no doubt that epidemics of poliomyelitis can be quickly aborted by the mass use of oral vaccine. To achieve the best results it is necessary to start early when only a few cases indicate that an epidemic may develop rather than after many cases have already appeared and the population is widely seeded with the epidemic virus. The optimum results are also obtained when vaccine of the same type as that responsible for the outbreak is used. Organization for mass administration should and can be rapid, and the vaccine should and can be administered to the maximum possible number of susceptibles within a few days rather than over a period of many weeks. The people must be told to expect some cases of the disease among vaccinated persons chiefly because they were already infected before receiving the vaccine, but that the vaccine can quickly protect those who had not yet been infected.

But it is better to prevent epidemics than to undertake emergency procedures for stopping them after needless cases of paralysis and death have occurred. Programs for the elimination not only of epidemics but of all paralytic disease caused by the polioviruses involve two phases:

1. Community-wide oral vaccination preferably during the winter and spring months of the year of at least seventy-five per cent of the most susceptible age groups, regardless of how many doses of killed-virus vaccine they may have had with special emphasis on the pre-school children, who are the most important disseminators of the polioviruses. The purpose of this first phase is not only to immunize those who are not immune, but also to create enough resistant intestinal tracts to break the chain of transmission of the polioviruses and thereby to protect also those in the family and community who failed to receive the vaccine.

2. Continuing immunization with oral vaccine of the oncoming generations of children during their first year of life as part of their regular medical care.

Experience in many different parts of the world has now shown that the first phase of such programs can be accomplished with great success wherever the public health authorities or the medical societies have provided the leadership for organizing the communities in a concerted effort to make the vaccine available within a brief period of time to all people without reference to their ability to pay. The extraordinary success that can be achieved in reaching the major part of large populations on a single Sunday has been amply demonstrated by the remar-

kable community programs developed by medical societies in the United States in 1962. It is now quite clear that properly performed community programs, utilizing all three types of the vaccine, can within a few months achieve a most marked or complete cessation of transmission of polioviruses and an elimination of paralytic disease caused by polioviruses. However, the extent to which systematic on-going programs with oral poliovirus vaccines are successfully put in operation for the new generations of children will determine how well poliomyelitis will stay eliminated. Where killed virus vaccine, which has practically no effect on the dissemination of polioviruses, will be used for one portion of the oncoming child population and the oral vaccines for another, or wherever improved methods for reaching most of the newborn children during their first year of life will not be developed, many children will be immunized but complete elimination of poliomyelitis will not be achieved. It may be predicted that in communities that have had satisfactory initial mass immunization programs but have failed to develop adequate programs for oral vaccination of most of the children during their first year of life, poliomyelitis will within a few years again become a threat to the unimmunized and inadequately immunized children and adults.

In oral poliovirus vaccines we now have remarkable tools for the attempted eradication of poliomyelitis within a short time in many parts of the world. However, only the optimum utilization of present knowledge and continued long-range studies and careful observations under different epidemiologic conditions, will teach us what may be needed for complete and lasting victory. Therefore, it would be well to remember Sir Francis Drake's admonition: "Grant us to know that it is not the beginning, but the continuing of the same until it is thoroughly finished, which yieldeth the true glory"

---

INQUÉRITO SOROLÓGICO SÓBRE LEPTOSPIROSES REALIZADO  
NO VALE DO CARIRI, ESTADO DO CEARÁ, PELA III BANDEIRA  
CIENTÍFICA DO CENTRO ACADÊMICO OSWALDO CRUZ DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE  
SÃO PAULO

*Orientador nos trabalhos de campo:* RAYMUNDO MARTINS CASTRO \*

*Orientador nos trabalhos de laboratório:* MARCELLO O. ÁLVARES CORRÊA \*\*

*Estudantes:* ALFREDO C. SOEIRO, ÁLVARO DE F. MACHADO FILHO, ANTONIO C. DE CAMPOS, BOANERGES S. MASSA, CARLOS G. DE ARAÚJO, CLEMENTE I. R. DE ALMEIDA, HELOISA A. LOTUFO, HENRIQUE KLAJNER, JOÃO GONÇALEZ, JOSÉ CARNEIRO NETO, JOSÉ E. C. MARTINS, JOSÉ E. S. DUARTE, LAERTE DE OLIVEIRA, MARIA PELELLA, MÁRIO S. NÓBREGA, NUVARTE SETIAN, PEDRO M. ATTAB FILHO, REINALDO S. CORRÊA e THOMAZ R. DE ALMEIDA.

*Colaborador nos trabalhos de laboratório:* Técnico VAIL NATALE.

*Com o propósito de estudar o problema das leptospiroses no Vale do Cariri, Ceará, foram examinados 376 soros colhidos entre moradores da região. Foram feitas provas de sôro-aglutinação usando-se os seguintes sôro-tipos de Leptospira: L. icterohemorrhagiae, L. canicola, L. grippo-typhosa, L. pomona, L. bataviae, L. australis B, L. sejroe, L. pyrogenes e L. suis. Seis soros reagiram positivamente frente à L. icterohemorrhagiae, o que dá percentual de 1,59%. Dois dos indivíduos haviam nascido e vivido no Vale, donde foi possível concluir que a leptospirose existe, autóctone, na região.*

As finalidades das "Bandeiras Científicas", promovidas pelo Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram expostas por Deane e col.<sup>1</sup>, em recente publicação nesta Revista, dispensando-nos de repeti-las.

Parte dos componentes da III Bandeira Científica desenvolveu seu trabalho no Vale do Cariri, Ceará, em janeiro de 1962.

Nessa região, a extensão do problema das leptospiroses é desconhecida.

---

Trabalho do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Departamento de Microbiologia e Imunologia — Diretor: Prof. Carlos da Silva Lacaz) e do Instituto Adolfo Lutz (Diretoria de Microbiologia e Diagnóstico — Diretor: Dr. Luiz de Salles Gomes).

\* Assistente do Instituto de Medicina Tropical.

\*\* Médico-Chefe da Seção de Parasitologia.

Em recente trabalho sôbre epidemiologia das leptospiroses<sup>2</sup>, onde foi revista praticamente tôda literatura nacional, nada foi encontrado com referência àquela região. O resultado do inquérito sorológico, para leptospiroses, um dos temas estudados constitue o motivo da presente publicação.

#### MATERIAL E MÉTODO

As amostras de sangue foram colhidas entre população sadia e doente, nos seguintes municípios do Vale do Cariri: Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha.

Dos indivíduos doentes *nenhum* apresentava suspeita clínica de leptospirose.

Os soros foram conservados em geladeira (15 dias em média), até serem trazidos a São Paulo, onde foram conservados em congelador, ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), até o momento do exame. Os soros foram examinados pela prova de sôro-aglutinação, conforme técnica usada na Secção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz<sup>3</sup>. A reação de sôro-aglutinação foi feita com os seguintes sôro-tipos de *Leptospira*: *L. icterohemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. pomona*, *L. bataviae*, *L. australis* B, *L. sejroe*, *L. pyrogenes* e *L. suis*, o que significa terem sido feitas 3.384 reações.

#### RESULTADOS

Foram examinados 376 soros. Dêsses, seis reagiram positivamente frente à *Leptospira icterohemorrhagiae*; nenhum reagiu com os demais sôro-tipos. O percentual de positividade foi portanto de 1,59%.

Os principais dados referentes aos seis indivíduos que reagiram positivamente estão sintetizados na tabela 1.

Tabela 1 — DADOS SÔBRE PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA LEPTOSPIROSES NO VALE DO CARIRI, CEARÁ

<i>Idade</i> (anos)	<i>Sexo</i>	<i>Profissão</i>	<i>Sorologia</i> ( <i>L. icterohemorrhagiae</i> )	<i>Residências</i> <i>anteriores</i>
60	Masculino	Func. público	1/400	Sempre viveu no Vale
22	Feminino	Doméstica	1/400	Fortaleza e Brasília
22	Feminino	Doméstica	1/400	Cedro, Ceará
18	Masculino	Estudante	1/400	Pedreira, Maranhão. Guanasara e Terezina
55	Feminino	Doméstica	1/800	Fortaleza
23	Feminino	Doméstica	1/800	Sempre viveu no Vale

## COMENTÁRIOS

O presente inquérito veio demonstrar a existência de leptospirose no Vale do Cariri. A presença de anticorpos específicos em pessoas que sempre residiram na região permite a conclusão de que as infecções são autóctones.

O baixo percentual de positividade obtido (1,59%) sugere que as leptospiroses não se constituem em problema sanitário de grande importância na região.

É de interesse também salientar que a maioria dos indivíduos que tiveram reação positiva é do sexo feminino, o inverso do que habitualmente sucede.

## AGRADECIMENTOS

Expressamos nossos agradecimentos aos ilustres colegas do Departamento Nacional de Endemias Rurais, Setor Crato; aos colegas dos Hospitais do Crato e Juazeiro do Norte pelo valioso auxílio prestado; às autoridades civis, Rotary e Lions Club do Crato pela hospedagem e demais gentilezas; à Fôrça Aérea Brasileira pelo transporte e a tôdas entidades oficiais e particulares que direta ou indiretamente contribuíram para o êxito da Bandeira.

## SUMMARY

CASTRO, R. M. et al. — *Serological survey on leptospirosis in the Cariri, Ceará, Brazil*. Rev. Med., (S. Paulo), 47:190-192, 1963.

Agglutination-tests for leptospirosis were performed in 376 sera. The following sero-types of *Leptospira* were used: *L. icterohemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. pomona*, *L. bataviae*, *L. australis* B, *L. sejroe*, *L. pyrogenes* and *L. suis*.

Six sera (1.59%) were positive for *L. icterohemorrhagiae*. From the whole group two people were born in this region, what makes possible the conclusion that the disease exists in the region.

## REFERÊNCIAS

1. DEANE, L. M. et al. — Inquérito de toxoplasmose e tripanossomíases realizado no Território do Amapá pela III Bandeira Científica do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rev. Med. (S. Paulo) 47:1-12, 1963.
2. MAGALDI, C. — Contribuição à epidemiologia das leptospiroses. Tese de doutoramento. São Paulo, 1962.
3. SALLES-GOMES, L.; CORREIA, M. O. A.; JORDÃO, F. M. — Incidência das leptospiroses em São Paulo. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 10:92-109, 1950.

---

# *Notícias & Comentários*

## CINQUENTENÁRIO DO CENTRO ACADÊMICO OSWALDO CRUZ

Comemora-se êste ano o Jubileu de Ouro do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz; cinqüenta anos de proficuas atividades científicas, culturais, assistenciais e sociais, através de várias gerações que grangearam a simpatia e a admiração das demais entidades universitárias, das autoridades e do público em geral e que constituem hoje um marco na vida acadêmica de São Paulo. Na passagem dêste grato acontecimento, foi organizada a Comissão Organizadora dos Festejos do Cinqüentenário, tendo sido elaborado e cumprido o seguinte programa:

2 de Abril — Missa campal em ação de graças e Aula Solene comemorativa do cinqüentenário da Faculdade de Medicina da USP proferida pelo Professor Emérito Flaminio Fávero.

31 de maio — Inauguração da Exposição de Pintura nos saguões da Faculdade de Medicina, ocasião em que se procedeu ao lançamento do livro "Temas de Moléstias Tropicais e Infecciosas", do Prof. Carlos da Silva Lacaz e Dr. Vicente Amato Neto, em edição comemorativa do Jubileu de Ouro. Nesta mesma data, à noite, realizou-se o Banquete do Jubileu de Ouro, que reuniu as 45 turmas de médicos formados pela Faculdade de Medicina. A exposição de pintura prolongou-se até o dia 14 de junho.

Maio a Junho — Curso de Introdução à Sociologia pelo Departamento Cultural do CAOC.

12 a 17 de agosto — Curso de Atualização sôbre Doença de Chagas sob coordenação do Dr. Vicente Amato Neto.

26 a 31 de agosto — Visita oficial do Prof. Albert B. Sabin.

As festividades culminaram em Setembro na semana da data de fundação do CAOC, com a realização da Semana do Jubileu de Ouro do CAOC, com o seguinte programa:

dia 8 — Disputa do prêmio "Cinqüentenário do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz", oferecido pelo Jôquei Clube de São Paulo.

dia 9 — Noite de Arte, no teatro da Faculdade de Medicina.

dia 10 — Noite da Çerveja, no E. C. Pinheiros.

dia 11 — Recital da Orquestra Universitária de Concêrto no teatro da FMUSP.

dia 12 — Sessão solene em homenagem aos ex-presidentes do CAOC, professores da FMUSP e colaboradores do CAOC.

dia 13 — Exposição das atividades do CAOC.

dia 14 — O tradicional Show Medicina, no teatro da FMUSP.

## PROF. SABIN, HÓSPEDE OFICIAL DO CAOC

O Prof. Albert B. Sabin, ilustre pesquisador que se notabilizou pelos trabalhos sôbre poliomielite, autor da vacina que leva o seu nome, visitou esta cidade de 26 a 31 de agosto, a convite oficial do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, cumprindo amplo programa de visitas e homenagens. Em nosso meio, concedeu, no dia 27, entrevista coletiva aos acadêmicos desta Faculdade e à imprensa, onde foi alvo de carinhosa recepção. Com sua espontânea simplicidade e simpatia respondeu a inúmeras questões formuladas, que se constituíram numa verdadeira sabatina. No dia seguinte, perante numerosa assistência de professores, acadêmicos e convidados, proferiu no teatro da Faculdade de Medicina, a conferência subordinada ao tema "Problemas do desenvolvimento e uso da vacina oral do vírus da poliomielite" (ver página 182), ocasião em que lhe foi concedido o título de Sócio Honorário do CAOC.

Deixou consignado no livro do Jubileu de Ouro do CAOC, a seguinte saudação:

Never before have I met any group of students more stimulating and interesting than those of the Centro Academico Oswaldo Cruz. I am grateful to them for inviting me to São Paulo and for giving me the opportunity for participating in the 50<sup>th</sup> anniversary of their great medical school. With best wishes for the future

Albert B Sabin

8-29-63

## Resumo Analítico

CASTRO, R. M., et al. — Inquérito sorológico sôbre leptospiroses realizado no Vale do Cariri, Estado do Ceará, pela III Bandeira Científica do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rev. Med. (S. Paulo), 47:190-192, 1963.

Com o propósito de estudar o problema das leptospiroses no Vale do Cariri, Ceará, foram examinados 376 soros colhidos entre moradores da região. Foram feitas provas de sôro-aglutinação usando-se os seguintes sôro-tipos de *Leptospira*: *L. icterohemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. pomona*, *L. bataviae*, *L. australis* B, *L. sejroe*, *L. pyrogenes* e *L. suis*. Seis soros reagiram positivamente frente à *L. icterohemorrhagiae*, o que dá percentual de 1,59%. Dois dos indivíduos haviam nascido e vivido no Vale, donde foi possível concluir que a leptospirose existe, autóctone, na região.



## Analytical Abstract

CASTRO, R. M., et al. — Serological survey on leptospirosis in Cariri, Ceará, Brazil. Rev. Med. (S. Paulo), 47:190-192, 1963.

Agglutination-tests for leptospirosis were performed in 376 sera. The following sero-types of *Leptospira* were used: *L. icterohemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. pomona*, *L. bataviae*, *L. australis* B, *L. sejroe*, *L. pyrogenes* and *L. suis*.

Six sera (1.59%) were positive for *L. icterohemorrhagiae*. From the whole group two people were born in this region what makes possible the conclusion that the disease exists in the region.

# *Prestigio...*

O HEMATINICO **MAIS COMPLETO**  
**MAIS EFICAZ** e  
**MAIS POTENTE**

# DOZEFULL

**contém:**

B<sub>12</sub> — Complexo B — Acido folico — Ferro organico  
Figado total — fator intrinseco — Lisina.  
Pode ser chamado: elixir ou oral...  
é sempre **DOZEFULL!**

SABOR AGRADAVEL

isento de açucar e porcentagem minima de alcool

**supre mais...**

DOZEFULL 1.000 ..... Vitamina B<sub>12</sub> cristalina  
DOZEFULL BETA ..... Vitamina B<sub>12</sub> e B<sub>1</sub>  
DOZEFULL 100 ..... Vitamina B<sub>12</sub> cristalina  
DOZEFULL 30 ..... Vitamina B<sub>12</sub> cristalina  
DOZEFULL CALCIO ORAL ..... Vitaminas B<sub>12</sub> e D<sub>2</sub> calcio e fator intrinseco  
DOZEFULL CALCIO AMP. .... B<sub>12</sub> - D<sub>2</sub> - Calcio  
DOZEFULL MINERAL ..... Vitaminas e sais minerais

**RAPIDEZ**

**SEGURANÇA**

**INOCUIDADE**



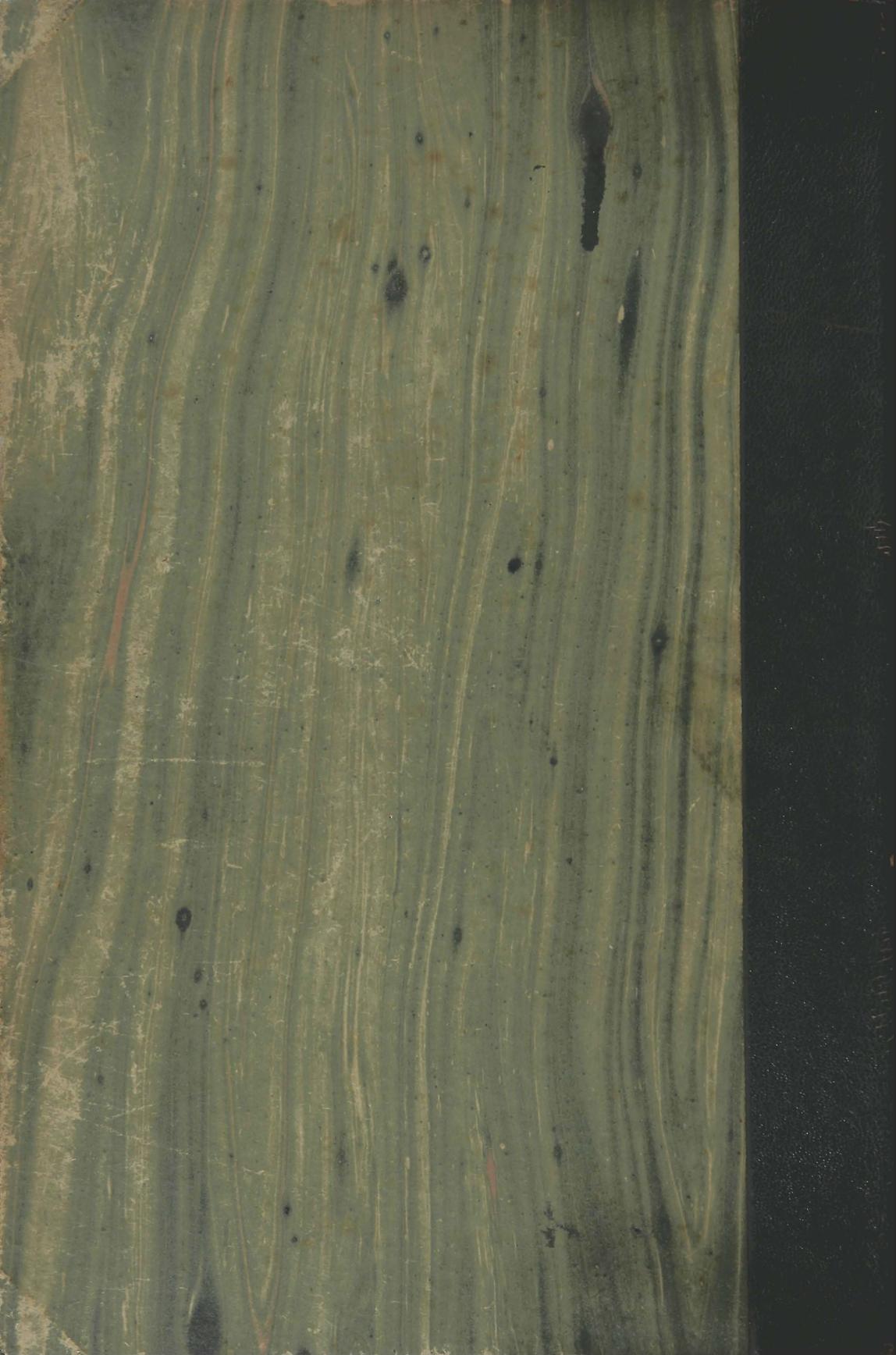
**LABORATÓRIOS QUIMIOFARMA SOC. LTDA.**  
Estabelecimento Científico Industrial de Produtos Farmacêuticos  
AV. BRIGADEIRO LUIZ ANTONIO, 1358 - S. PAULO - BRASIL

AGENTES E DISTRIBUIDORES EM TODO O BRASIL

V. R.







## ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

**1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais.** Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

**2. Atribuição.** Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

**3. Direitos do autor.** No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente ([dtsibi@usp.br](mailto:dtsibi@usp.br)).