

ANA PAULA DEVITE CARDOSO GASPAROTTO

***DIABETES INSIPIDUS, SÍNDROME PERDEDORA DE
SAL E SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA
DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO EM PACIENTES
NEUROCIRÚRGICOS***

CAMPINAS

2002

ANA PAULA DEVITE CARDOSO GASPAROTTO

**DIABETES INSIPIDUS, SÍNDROME PERDEDORA DE
SAL E SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA
DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO EM PACIENTES
NEUROCIRÚRGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Pesquisa Experimental.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac

Co-Orientadores: Prof. Dr. Antônio Luis Eiras Falcão e Prof. Dr. Sebastião Araújo

CAMPINAS

2002

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

G213d Gasparotto, Ana Paula Devite Cardoso
Diabetes insipidus, síndrome perdedora de sal e
síndrome da secreção inapropriada do hormônio
antidiurético em pacientes neurocirúrgicos / Ana Paula
Devite Cardoso Gasparotto. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientadores : Desanka Dragosavac, Antônio Luis Eiras
Falcão, Sebastião Araújo
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vasopressina. 2. Sódio. 3. *Osmoregulação. 4.
*Neurocirurgia. I. Desanka Dragosavac. II. Antônio Luis
Eiras Falcão. III. Sebastião Araújo. IV. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V.
Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof^a. Dr^a. DESANKA DRAGOSAVAC

Membros:

Prof^a. Dr^a. DESANKA DRAGOSAVAC

Prof. Dr. ANTONIO CAPONE NETO

Prof. Dr. VENANCIO PEREIRA DANTAS FILHO

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 18/12/2002

Dedicatória

Dedico aos meus pais José Carlos Cardoso Júnior e Marise Stela Devite Cardoso, o resultado de todos os esforços e essa emoção ímpar que palavras dificilmente traduziriam;

Ao meu marido Luiz Carlos Gasparotto, companheiro de todas as horas, por não ter medido esforços para que este trabalho se realizasse, pelo apoio que nunca faltou, por sua infinita paciência, compreensão e por todo seu amor;

Ao meu irmão Paulo César Devite Cardoso, pela alegria de sua amizade, carinho e amor;

Às minhas tias Regina Célia Mello Devitte e Maria do Rosário Devitte Heitzmann, presenças constantes em todo o meu caminhar, por todo apoio e carinho;

A todos os meus pacientes, razão principal deste trabalho, os quais, através da confiança e credibilidade na medicina, encontraram força para lutar contra a doença, tornando-se para mim, lições de vida e incentivo para prosseguir sempre.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

pais:

Primeiramente a Deus, por suas bênçãos aos meus

A vocês que deram-me a vida e ensinaram-me a vivê-la com dignidade, não bastaria dizer obrigado.

A vocês que iluminaram os meus caminhos escuros com afeto e dedicação, para que eu os trilhasse sem medo e cheia de esperança, não bastaria dizer muito obrigado.

A vocês que doaram-se por inteiro e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudesse realizar os meus, não bastaria dizer muitíssimo obrigado.

A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer que não tenho palavras para agradecer tudo isso.

A vocês, verdadeiros exemplos de vida, por seus princípios inabaláveis, por não terem medido

esforços para apoiar-me e por fazerem com que tudo valesse a pena, não bastaria dizer que amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

Em especial à Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac que, por seus princípios, tornou-se para mim modelo de vida profissional e pessoal e por ter me confiado o desenvolvimento deste trabalho, pela orientação e dedicação na realização do mesmo e por todo seu incentivo.

Ao Prof. Dr. Sebastião Araújo, pela co-orientação e ajuda na execução deste estudo.

Ao Prof. Dr. Antônio Luis Eiras Falcão, pela co-orientação e ajuda, principalmente, com a análise estatística.

Ao Prof. Dr. Renato G. G. Terzi, coordenador didático e científico da UTI HC-UNICAMP, por todo apoio e incentivo na execução do trabalho.

À Prof^a. Dra. Margarete de Castro, pela ajuda na execução das dosagens hormonais.

À Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira, muito mais que amiga, uma verdadeira irmã, por todo seu carinho e ajuda, principalmente na fase final e digitação deste trabalho.

Ao grande amigo Luiz Paulo Beltrame, pelo apoio, carinho, atenção e incentivo nas horas difíceis.

À grande amiga Maria Estela Fornazieri, pela amizade, carinho e apoio que sempre demonstrou.

À Edna Freitas Martins, pelo incentivo e colaboração, principalmente, no fornecimento de dados referentes as dosagens de AVP em indivíduos sadios.

À enfermeira Eliane de Araújo Cintra, pela colaboração na etapa de coleta dos dados, incentivo e apoio em todos os momentos.

À técnica de enfermagem Marigilda Pascotte, pelo apoio e inestimável colaboração na etapa de coleta de dados.

À Fabiana Goulart Marcondes e Taís Mello, pela colaboração na coleta de dados e realização deste trabalho.

À Maria Aparecida Selleghin pela colaboração na realização das gasometrias.

À Laurione Cândido de Oliveira, bióloga do laboratório de fisiologia do Hospital das Clínicas- UNICAMP, pela colaboração nos procedimentos laboratoriais.

A todos os colegas médicos, fisioterapeutas, equipe de enfermagem e de apoio da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pela colaboração e amizade.

Aos médicos residentes da Disciplina de Neuroclínica e Neurocirurgia e especialmente, à residente Clarissa Lyn Yasuda, pela ajuda na realização desta pesquisa.

A equipe de enfermagem das enfermarias da Neuroclínica e Neurocirurgia, pela colaboração na coleta de exames, paciência e acima de tudo, profissionalismo.

À Cleide Moreira Silva, estatística da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP, pela competência, paciência e valiosa colaboração na execução da análise estatística dos dados.

À prima Gisela Cirillo Heitzmann, pela colaboração com as traduções.

À toda equipe de Apoio Didático Científico e Computacional pela correção de português e formatação.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram na execução deste projeto.

MINHA ETERNA GRATIDÃO.

"De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estava sempre começando;

A certeza de que era preciso continuar;

*E a certeza de que seria interrompido antes de
terminar.*

É preciso fazer da interrupção um caminho novo;

Fazer da queda um passo de dança;

Do medo, uma escada;

Do sonho, uma ponte;

Da procura, um encontro."

(Fernando Sabino)

SUMÁRIO

	PÁG.
RESUMO	xxxv
.....	
ABSTRACT	xxxix
.....	
1-	43
INTRODUÇÃO	
.....	
1.1- Distúrbios do sódio em pacientes nerológicos.....	45
1.2- Vasopressina ou hormônio antidiurético.....	46
1.2.1- Histórico.....	46
1.2.2- Fisiologia.....	46
1.2.3- Regulação da secreção de vasopressina.....	46
1.2.4- Ações da vasopressina.....	48
1.2.5- Alterações da vasopressina em nerológicos.....	49
1.3- Hiponatremia em nerológicos.....	50
1.3.1-	50

Incidência.....		
1.3.2- Quadro		50
clínico.....		
1.3.3-		51
Fisiopatologia.....		
1.3.4-		52
Tratamento.....		
1.4- Síndromes relacionadas com alterações hidroeletrólíticas em		
pacientes		53
neurológicos.....		
.....		
1.4.1- <i>Diabetes</i>		53
<i>Insipidus</i>		
1.4.2- Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio		55
Antidiurético.....		
1.4.3- Síndrome Perdedora de		57
Sal.....		
1.5- Diagnóstico		59
diferencial.....		

2-					63
OBJETIVOS.....					
.....					
2.1-					65
Gerais.....					
2.2-					65
Específicos.....					
3-	CASUÍSTICA			E	67
MÉTODO.....					
3.1-	Aspectos	éticos	da		69
pesquisa.....					
3.2-					69
Pacientes.....					
3.3-	Critérios	de	inclusão	e	70
exclusão.....					
3.3.1-		Critérios		de	70
inclusão.....					
3.3.2-		Critérios		de	70
exclusão.....					
3.4-					70
Método.....					
3.5-	Determinação	da	vasopressina		72
plasmática.....					
3.5.1-					72
Extração.....					
3.5.2-	Extração	de	acetona-éter	de	73
petróleo.....					

3.5.3-		73
Radioimunoensaio.....		
3.6-	Critérios	74
diagnósticos.....		
3.7-	Análise	75
estatística.....		
4-		77
RESULTADOS.....		
.....		
4.1-	Análise	79
descritiva.....		
4.1.1-	Doença de	79
base.....		
4.1.2-		81
Idade.....		
4.1.3-		81
Sexo.....		
4.1.4-		82
Raça.....		
4.1.5- Escala de Coma de Glasgow (ECG) pré-		83
operatória.....		

4.1.6-	Evolução/	ECG	pós-	83
operatória.....				
4.2-			Avaliação	84
hidroeletrólítica.....				
4.2.1-			Sódio	84
sérico.....				
4.2.2-			Osmolaridade	86
sérica.....				
4.2.3-			Sódio	87
urinário.....				
4.2.4-			Osmolaridade	89
urinária.....				
4.2.5-			Volume	91
urinário.....				
4.3-	Avaliação	da	arginina-	93
vasopressina.....				
4.4- Avaliação individual dos pacientes e diagnóstico das alterações hidroeletrólíticas.....				94
.....				
4.4.1-				95
Grupo.....				
4.4.2-			Grupo	99
B.....				
4.5-	Distribuição	das	síndromes	entre os
grupos.....				103
5-				105
DISCUSSÃO.....				

.....					
5.1-				Sódio	107
sérico.....					
5.1.1-					107
Hiponatremia.....					
5.1.2-					110
Hipernatremia.....					
5.2-				Sódio	111
urinário.....					
5.2.1-					112
Natriurese.....					
5.3-				Volume	113
urinário.....					
5.3.1-					114
Poliúria.....					
5.4-				AVP	115
plasmática.....					
5.4.1-	Níveis	de	AVP	plasmática	115
aumentados.....					
5.4.2-	Níveis	de	AVP	plasmática	117
baixos.....					

5.5- Síndromes relacionadas com as alterações hidroeletrolíticas.....	118
5.6- Diagnóstico diferencial e tratamento das síndromes.....	121
5.7- Considerações finais.....	123
6- CONCLUSÕES.....	125
.....	
7- BIBLIOGRÁFICAS.....	REFERÊNCIAS 129
8- ANEXOS.....	139
.....	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVP	Arginina-vasopressina
ANF	Fator natriurético atrial
BH	Balço hídrico
DDAVP	Acetato de desmopressina (vasopressina sintética)
DI	<i>Diabetes Insipidus</i>
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EEG	Equações de Estimação Generalizadas
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FMRP – USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade Estadual de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HIC	Hipertensão intracraniana
HIP	Hemorragia intraparenquimatosa
HSA	Hemorragia subaracnóide aguda
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
LCR	Líquido cefalorraquidiano

PIC	Pressão intracraniana
PVC	Pressão venosa central
SIADH Antidiurético	Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio
SPS	Síndrome Perdedora de Sal
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Traumatismo craniencefálico
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI- A	Unidade de Terapia Intensiva Adulto

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
TABELA 1- Valores de referência dos parâmetros utilizados no diagnóstico diferencial das síndromes citadas na tabela acima.....	75
TABELA 2- Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes do grupo ^a	80
TABELA 3- Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes do grupo B.....	80
TABELA 4- Medidas de posição e dispersão da variável idade entre os grupos.....	81
TABELA 5- Frequência de indivíduos, segundo o sexo entre os grupos.	81
TABELA 6- Frequência de indivíduos, segundo a raça entre os grupos..	82
TABELA 7- Valores do sódio sérico (mEq/L) em cada tempo e grupo...	85
TABELA 8- Valores da osmolaridade sérica (mOsm/kg H ₂ O) em cada tempo e Grupo.....	87

TABELA 9-	Valores do sódio urinário (mEq/12h) em cada tempo e grupo.....	89
	
TABELA 10-	Valores da osmolaridade urinária (mOsm/kg H ₂ O) em cada tempo e grupo.....	90
	
TABELA 11-	Valores do volume urinário (mL/12h) em cada tempo e grupo.....	92
	
TABELA 12-	Valores da AVP plasmática (pg/mL) em cada tempo e grupo.....	94
	
TABELA 13-	Distribuição das síndromes entre os grupos.....	103

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
FIGURA 1- Representação esquemática da neurohipófise e sua integração com os núcleos supra-ópticos e paraventricular e feixe hipotalâmico-hipofisário (adaptado de GUYTON e HALL - Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997).....	47
.....	
FIGURA 2- Fluxograma do estudo.....	76
FIGURA 3- Distribuição dos pacientes conforme diagnóstico da doença de base.....	79
.....	
FIGURA 4- Distribuição do sexo entre os grupos.....	82
FIGURA 5- Distribuição da raça entre os grupos.....	83
FIGURA 6- Valores do sódio sérico em cada tempo e grupo.....	85
FIGURA 7- Valores da osmolaridade sérica em cada tempo e grupo.....	87
FIGURA 8- Valores do sódio urinário em cada tempo e grupo.....	88
FIGURA 9- Valores da osmolaridade urinária em cada tempo e grupo.....	90

FIGURA 10- Valores do volume urinário de 12 horas em cada tempo e grupo.... 92

FIGURA 11- Valores da arginina-vasopressina plasmática em cada tempo e grupo..... 94

FIGURA 12- Distribuição das síndromes entre os grupos..... 104

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁG.</i>
QUADRO 1- Esquema de realização de exames laboratoriais nos pacientes dos grupos A e B.....	71
QUADRO 2- Diagnóstico diferencial das síndromes responsáveis pelos distúrbios hidroeletrolíticos em pacientes neurológicos.....	74
QUADRO 3- Alterações do sódio e de AVP plasmática com os respectivos diagnósticos das síndromes envolvidas em pacientes de ambos os grupos.....	102
...	



RESUMO

INTRODUÇÃO Alterações do sódio plasmático são freqüentemente encontradas no pós-operatório de pacientes submetidos à neurocirurgia e estão associadas à piora do estado neurológico desses pacientes. Essas alterações podem ser explicadas por três diferentes síndromes: Síndrome Perdedora de Sal (SPS), Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) e *Diabetes Insipidus* (DI). A SPS e a SIADH apresentam características laboratoriais semelhantes como hiponatremia e natriurese, diferindo apenas quanto à volemia. Evidências recentes têm mostrado que a maioria dos pacientes hiponatrêmicos com doença intracraniana e que eram anteriormente diagnosticado como SIADH, na verdade são hipovolêmicos e apresentam SPS. Considerando que o tratamento adequado da SIADH (restrição volêmica) pode aumentar a incidência de infarto cerebral, piorando o prognóstico de pacientes com SPS (hipovolêmicos), e o tratamento para o DI envolve o uso de desmopressina (hormônio antidiurético sintético), a qual pode piorar a hiponatremia da SIADH e SPS, o correto diagnóstico diferencial entre essas síndromes torna-se essencial para um tratamento adequado. **OBJETIVO** Verificar a incidência de alterações do sódio, correlacionando-as com alterações da AVP plasmática e identificar as síndromes responsáveis por essas alterações em pacientes neurocirúrgicos. **LOCAL** Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. **PERÍODO** Novembro de 2000 a abril de 2001. **DESENHO** Estudo prospectivo, aberto, observacional. **METODOLOGIA** Foram estudados 30 pacientes submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral (grupo A) e clipagem de aneurisma (grupo B) no pré-operatório e durante os primeiros cinco dias de pós-operatório. Foram realizadas dosagens diárias de sódio e osmolaridade séricos e urinários (urina de 12h), além de dosagem da arginina-vasopressina (AVP) plasmática no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios. **RESULTADOS** O distúrbio do sódio mais freqüente foi a hiponatremia (sódio sérico < 135mEq/L), encontrada em 63,3% dos pacientes durante o pós-operatório, sendo a maior incidência observada no D1 (40%), estando presente no pré-operatório em 33,3% dos pacientes. A hipernatremia (sódio sérico > 146mEq/L) ocorreu em 3,5% dos pacientes do grupo A no pós-operatório. Natriurese (sódio urinário > 110mEq/12h) foi observada em 93,3% dos pacientes no pós-operatório, tendo sido maior no D1 e D2 e já estando presente no

pré-operatório, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Poliúria (volume urinário > 30mL/kg/24h) foi observada em 100% dos pacientes, sendo mais freqüente no D2, estando presente também no pré-operatório. A AVP plasmática apresentou níveis elevados (>5,0pg/mL) em 10% e diminuídos (<0,5pg/mL) em 46,7% dos pacientes no pós-operatório, sendo esta mais freqüente no D3 (26,7%), sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A SPS foi encontrada em 27/30 pacientes (90%), sendo que 14 (46,7%) apresentaram SPS associada a DI e 13 (43,3%), apenas SPS. A SIADH foi encontrada em 3/30 pacientes (10%). **CONCLUSÃO** A hiponatremia foi o distúrbio do sódio mais freqüentemente encontrado no pós-operatório de pacientes submetidos a neurocirurgia. A poliúria e a natriurese acompanham a hiponatremia e podem ser encontradas desde o pré-operatório, provavelmente, devido à presença de alterações cerebrais prévias (tumor ou HSA). A SPS foi a síndrome mais freqüente, estando associada com grande freqüência a níveis reduzidos de AVP plasmática. A SIADH foi a menos freqüente, podendo tratar-se apenas de resposta apropriada ao estresse cirúrgico, aumento de pressão intracraniana, dor, medicações ou perda de sangue durante a cirurgia.

Palavras-chave: sódio, hiponatremia, hipernatremia, natriurese, arginina-vasopressina, neurocirurgia.



ABSTRACT

INTRODUCTION: Alterations of plasmatic sodium are alterations frequently found in the neurosurgery postoperative period and are associate with the worsening of the these patients' neurological state. These alterations can be explained by three different syndromes: Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS), Syndrome of the Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) e *Diabetes Insipidus* (DI). The CSWS and the SIADH present similar laboratorial characteristics as hyponatremia and natriuresis, differing only to the volemy. Recent evidences have shown that the majority of the hyponatremic patients with intracranial disease were firstly diagnoses as SIADH, they are hypovolemic and present CSWS. Considering that the adequate treatment to the SIADH (volemic restriction) can increase the incidence of cerebral infarction, worsening the prognostic of patients with CSWS (hypovolemic) and that the treatment for the DI involves the desmopressin use (synthetic antidiuretic hormone), which can worsen the hyponatremia of the SIADH and CSWS; the differential diagnosis between these syndromes becomes essential for an adequate treatment. **OBJECTIVES:** To verify the occurrence of sodium alterations, correlating them with alterations of the plasmatic AVP and to identify the responsible syndromes for these alterations in neurosurgical patients. **LOCAL:** Hospital of the Clinics of the State University of Campinas. **PERIOD:** November of 2000 to April of 2001. **SET:** prospective, opened, observational study. **METHODOLOGY:** 30 patients submitted to the craniotomy for the cerebral tumor resection (group A) and aneurism correction (group B) were studied in the preoperative period and during the first 5 days of the postoperative period. Daily dosages of sodium and plasmatic and urinary osmolarity were used (12-hour urine); besides the dosage of the plasmatic arginine-vasopressin (AVP) in 1st, 3rd and 5th postoperative days. **RESULTS:** The most frequent sodium disturbance was the hyponatremia (seric sodium <135meq/l), found in 63,3% patients during the postoperative period, being the major observed incidence in the 1st postoperative day (40%), presented in the preoperative in 33,3% of the patients. The hypernatremia (seric sodium > 146mEq/L) occurred in 3,5% of the group A patients in the postoperative period. Natriuresis (urinary sodium > 110mEq/12h) was observed in 93,3% of the patients in the postoperative day, being higher in the 1st and 2nd postoperative days and has already been

presented in the preoperative period, without significant statistically difference between the groups. Poliury (urinary volume > 30ml/Kg/24h) was observed in 100% of the patients, being more frequent in the 2nd postoperative day when all the patients had presented poliury, being also present in the preoperative period. The plasmatic AVP presented high levels (> 5,0pg/ml) in 10% and decreased (<0,5pg/ml) in 46,7% of the postoperative patients, and more frequent in the 3rd postoperative day (26,7%), without significant statistically difference between the groups. The CSWS was found in 27/30 patients (90%), seeing that, 14 (46,7%) related to DI and 13 (43,3%), only CSWS. The SIADH was found in 3/30 patients (10%). **CONCLUSION:** Hyponatremia was the most frequently sodium disturbance found in the postoperative period of submitted patients to tumor resection and cerebral artery aneurism correction. The poliury and natriuresis follow the hyponatremia and can be found since the pre-operative period, probably, because of the presence of previous cerebral alterations (tumor or HSA). The CSWS was the most incident syndrome, being associated with high frequency to low plasmatic AVP levels. The SIADH was the least frequent and it could be just an appropriate reply to the surgical stress, increase of intracranial pressure, pain, drugs or loss of blood during the surgery.

Keywords: sodium, hyponatremia, hypernatremia, natriuresis, arginine-vasopressin, neurosurgery.



1-INTRODUÇÃO

1.1-DISTÚRBIOS DO SÓDIO EM PACIENTES NEUROLÓGICOS

Alterações hidroeletrólíticas são freqüentemente encontradas em pacientes com lesões neurológicas graves secundárias a traumatismo craniocéfálico (TCE), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI), hemorragia subaracnóidea (HSA) pós-rotura de aneurisma, neoplasia e infecção do sistema nervoso central (SNC), pós-operatório de clipagem de aneurisma não roto de artéria cerebral e ressecção de tumores, principalmente do lobo parietal direito. Nesses pacientes, as alterações hidroeletrólíticas mais comuns são as do sódio, associadas ou não a poliúria e natriurese, estando relacionadas com piora do estado neurológico (NELSON et al., 1981; NELSON et al., 1984; DIRINGER et al., 1989; SIVAKUMAR et al., 1994; HARRIGAN, 2001; DAMARAJU et al., 1997; BACIC et al., 1999).

Distúrbios do sódio podem manifestar-se como hiponatremia (sódio sérico menor que 135mEq/L) ou hipernatremia (sódio sérico maior que 146mEq/L), sendo o primeiro, mais freqüente em pacientes neurológicos. Porém, ambas as situações podem piorar o estado geral e neurológico desses pacientes, levando, eventualmente, ao óbito (BACIC et al., 1999; PALM et al., 2000).

O sódio é o principal eletrólito extracelular, determinando a osmolaridade do compartimento extracelular e, por ser a membrana plasmática celular permeável à água, tem reflexos também na osmolaridade do compartimento intracelular. Alterações na tonicidade do fluido extracelular levam a mudanças no volume celular. Portanto, a hiposmolaridade do meio extracelular resulta em movimento de água para o meio intracelular, enquanto células expostas a um ambiente hiperosmolar desidratam-se. Em distúrbios neurológicos, como hipertensão intracraniana (HIC), associadas a mudanças abruptas da osmolaridade, mudanças no volume das células do SNC podem ser críticas para a evolução dos pacientes (KRÖLL et al., 1992; CORREA e CUNHA NETO, 1996; SORIANO, 1996).

O controle da osmolaridade plasmática e de seu principal determinante, o sódio plasmático, envolve mecanismos de conservação de água mediados pela

vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético (ADH) e mecanismos de ingestão de água mediados pela sede (KRÖLL et al., 1992; PALM et al., 2000).

1.2-VASOPRESSINA OU HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

1.2.1-Histórico

A vasopressina ou hormônio antidiurético, foi um dos primeiros hormônios a ser identificado, tendo sido observada pela primeira vez por OLIVER & SCHAFER, em 1895, em virtude de sua ação vasopressora. Porém, sua ação antidiurética foi descrita apenas por volta de 1917 (SHARE, 1988; HOLMES et al., 2001).

1.2.2-Fisiologia

A vasopressina é um hormônio peptídeo que contém nove aminoácidos e que é sintetizado nos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo. Esse peptídeo é produzido enzimaticamente a partir de seu pró-hormônio e é transportado, juntamente com uma neurofisina (proteína de transporte axonal), ao longo das projeções axonais do hipotálamo para a região posterior da hipófise, onde é armazenado em grânulos neurosecretórios até que um estímulo específico, como um aumento na osmolaridade dos líquidos corpóreos ou uma resposta barorreflexa à diminuição do volume sanguíneo ou pressão arterial, estimulem sua secreção na corrente sanguínea (SHARE, 1988; KRÖLL et al., 1992; SCHRIER et al., 1979; JACKSON, 1996; STRICKER e VERBALIS, 1999; HOLMES et al., 2001).

1.2.3-Regulação da secreção da vasopressina

A regulação da secreção de AVP é complexa e pode ser desencadeada por vários fatores. Os maiores estímulos para a secreção de AVP são o aumento da osmolaridade plasmática, a hipovolemia e hipotensão severas (HOLMES et al., 2001).

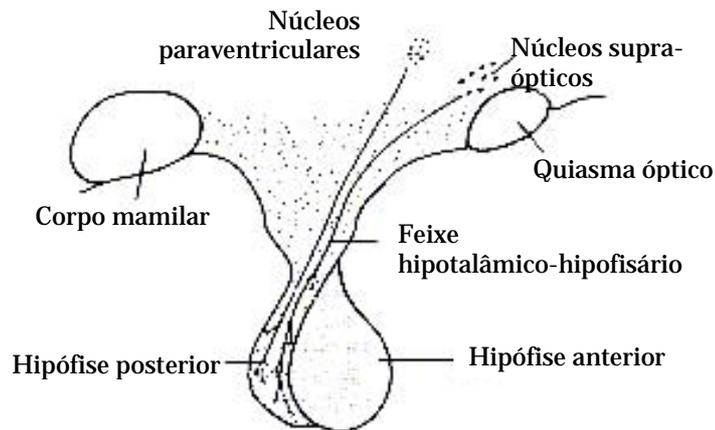


Figura 1-Representação esquemática da neurohipófise e sua integração com os núcleos supra-ópticos e paraventricular e feixe hipotalâmico-hipofisário (adaptado de GUYTON e HALL, 1997).

A regulação osmótica da produção e secreção de AVP é controlada por osmorreceptores presentes na porção anterolateral do hipotálamo, próximos aos núcleos supra-ópticos e paraventriculares e no *organum vasculosum* da *lâmina terminalis*, próximo a região anteroventral do terceiro ventrículo (KRÖLL et al., 1992; CORREA e CUNHA NETO, 1996; HOLMES et al., 2001; GUYTON e HALL, 1997; ANDREOLI, 2000; ANDREOLI, 2001). Esses osmorreceptores recebem seu suprimento sanguíneo das artérias cerebrais anteriores ou comunicantes (HARRIGAN, 2001).

Mudança menor que 2% na osmolaridade plasmática pode ser sentida por osmorreceptores no hipotálamo. Um aumento na osmolaridade plasmática causa diminuição do volume dos osmorreceptores, enviando estímulos nervosos

para a liberação de AVP que é armazenada em grânulos de secreção nas terminações nervosas elevando, assim em duas a três vezes os níveis da mesma. A AVP entra na corrente sangüínea e, atuando nos rins, aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e túbulos coletores à água, aumentando sua reabsorção e excretando pequeno volume de urina concentrada. Esse mecanismo de diluição dos líquidos corporais faz com que a osmolaridade plasmática retorne a níveis normais. O contrário ocorre na diminuição da osmolaridade plasmática, resultando em formação de um grande volume de urina diluída. Portanto, um aumento da osmolaridade aumenta a secreção de AVP e sua diminuição leva a uma supressão na secreção desse hormônio (KRÖLL et al., 1992; CORREA e CUNHA NETO, 1996; HARRIGAN, 2001; JACKSON, 1996; GUYTON e HALL, 1997; ANDREOLI, 2000; ANDREOLI, 2001).

Alterações da volemia e da pressão arterial também são potentes estímulos para a secreção de AVP. Reduções de 8 a 10% da volemia são detectadas por barorreceptores de baixa pressão localizados no átrio esquerdo e nas grandes veias torácicas, e quedas na pressão arterial de 5-10% são detectadas por barorreceptores de alta pressão no arco aórtico e artérias carótidas, aumentando a secreção de AVP. A hipervolemia e a hipertensão têm efeitos opostos, causando a diminuição da secreção de AVP (KRÖLL et al., 1992; CORREA e CUNHA NETO, 1996; HOLMES et al., 2001; GUYTON e HALL, 1997).

Outros estímulos não osmóticos incluem hormônios e mediadores que estimulam diretamente a secreção de AVP como acetilcolina, histamina, nicotina, dopamina, prostaglandina, angiotensina II e outras catecolaminas. Hipertensão intracraniana, náusea, dor, estresse, hipoglicemia, hipóxia, estímulo faríngeo e certas substâncias como anestésicos, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, metoclopramida, clorpromazina, morfina e etanol também estimulam a secreção de AVP (VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; KRÖLL et al., 1992; GUYTON e HALL, 1997; HOLMES et al., 2001).

Inibidores da secreção de AVP incluem opióides e o peptídeo natriurético atrial (ANP) (HOLMES et al., 2001).

1.2.4-Ações da vasopressina

A AVP é também conhecida como hormônio antidiurético. Esses dois nomes indicam as suas principais ações fisiológicas: no sistema cardiovascular, como um hormônio pressórico, e nos rins, promovendo reabsorção de água (SHARE, 1988).

A AVP é um vasoconstritor direto da vasculatura sistêmica, mediada por receptores V1 (REID e SCHWARTZ, 1984; CORREA e CUNHA NETO, 1996). A regulação do equilíbrio hídrico, através de sua ação antidiurética, é mediada pelos receptores renais V2 (SNYDER et al., 1992; HOLMES et al., 2001).

A AVP também tem muitas outras ações fisiológicas. Pode produzir vasodilatação em alguns órgãos, como nos pulmões, onde diminui a pressão arterial pulmonar, e causar agregação plaquetária através da liberação de fatores de coagulação, principalmente do fator VIII, para o endotélio vascular (HASLAM e ROSSON, 1972; SHARE, 1988; CORREA e CUNHA NETO, 1996; JACKSON, 1996).

Também parece agir como um neurotransmissor, envolvido no controle central do ritmo circadiano, regulação cardiovascular, termorregulação, secreção de ACTH e cortisol (SHARE, 1988; HOLMES et al., 2001).

A AVP também está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR) e existem evidências de que esteja relacionada à motivação e ao aumento do estado de alerta (CORREA e CUNHA NETO, 1996).

1.2.5-Alterações da vasopressina em pacientes neurológicos

Pacientes com lesões neurológicas secundárias a cirurgias intracranianas, traumatismo craniocéfálico, acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI), hemorragia subaracnóide (HSA), neoplasia e infecção do SNC apresentam, freqüentemente, distúrbios da secreção de AVP associados a alterações hidroeletrólíticas, envolvendo, principalmente sódio e osmolaridade séricos, e que estão presentes no *Diabetes Insípido* (DI) e na

Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) (WONG et al., 1998; QU et al., 1995; BACIC et al., 1999; KAMOI et al., 1999).

Níveis plasmáticos de AVP encontram-se diminuídos no DI e aumentados na SIADH, sendo o nível de AVP plasmática normal de 0,5 a 5,0 pg/ml (CINTRA, 2001).

Estudos envolvendo dosagem de AVP, através de radioimunoensaio (ROBERTSON et al., 1973), têm demonstrado um aumento transitório de seus níveis plasmáticos em pacientes com AVCI (JOYNT et al, 1981; QU et al., 1995), na fase inicial da HSA (MATHER e JENKINS, 1981; WIJDICKS et al., 1985a; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; ISOTANI et al., 1994), meningite (KAPLAN e FEIGIN, 1978), após traumatismo craniano experimental em ratos (CHANG et al., 1978) e após cirurgias neurológicas (BOUZARTH e SHENKIN, 1982; NELSON et al., 1984; CHUNG et al., 1986) e gerais (COCHRANE et al., 1981).

Em pacientes neurológicos, os níveis de AVP plasmática podem elevar-se em decorrência da lesão cerebral primária e/ou de outros fatores que promovem sua produção como estresse, aumento da pressão intracraniana (PIC), dor, ventilação mecânica, uso de drogas como anticonvulsivantes, manitol e morfina, além de hipovolemia devido à perda de líquidos ou sangue. Nesses casos, a hipersecreção de ADH ocorre de forma fisiologicamente apropriada e deve ser cuidadosamente interpretada (NELSON et al., 1984; WIJDICKS et al., 1985a; SIVAKUMAR et al., 1994; HARRIGAN, 2001).

OH e CARROLL (1999) atribuem o aumento da AVP, que ocorre de forma fisiologicamente apropriada, à SPS que ocorre em pacientes neurológicos.

1.3-HIPONATREMIA EM PACIENTES NEUROLÓGICOS

1.3.1-Incidência

A hiponatremia ocorre em, aproximadamente, 35% dos pacientes submetidos a cirurgia transesfenoidal para ressecção de tumor de hipófise (SANE et al., 1994) e em 29 a 33% dos pacientes após HSA (WIJDICKS et al.,1985b;

HASAN et al.,1990; DIRINGER et al., 1992; KUROKAWA et al., 1996), estando associada ao aumento da mortalidade nesta última, devido à isquemia ou edema cerebral com herniação de amígdala ou úncus cerebral (KRÖLL et al., 1992; ISOTANI et al., 1994; HARRIGAN, 2001; SANTOS et al., 1998; COENRAAD et al., 2001).

1.3.2-Quadro clínico

A principal e mais temida complicação da hiponatremia relaciona-se a alterações funcionais ou orgânicas do SNC, pois a água move-se livremente através da barreira hemato-encefálica em resposta às variações osmolares. Assim, a redução da concentração plasmática de sódio determina um gradiente osmótico entre o cérebro e o plasma, com conseqüente edema cerebral, que pode contribuir para piora da HIC em pacientes com doenças neurológicas prévias. Entretanto, o SNC pode desenvolver mecanismos protetores, desde que a instalação da hiponatremia seja gradual (SANTOS et al., 1998).

Os sintomas da hiponatremia dependem da etiologia, magnitude e velocidade de instalação. A hiponatremia que se desenvolve de forma lenta, em período maior que 48 horas (hiponatremia crônica), está associada com sintomas clínicos menores do que a de desenvolvimento agudo, que ocorre em período menor que 48 horas. As manifestações neurológicas da hiponatremia aguda como cefaléia, náuseas, confusão mental, letargia, bradicardia, convulsão, reflexos patológicos, insuficiência respiratória e coma, decorrem do estado hiposmolar que acompanha a hiponatremia e não da alteração eletrolítica propriamente dita, podendo ser observadas quando a concentração plasmática de sódio cai abaixo de 130mEq/L. Níveis séricos de sódio menores que 120mEq/L podem ser letais ou determinar lesão cerebral permanente (SANTOS et al., 1998).

1.3.3-Fisiopatologia

A fisiopatologia da hiponatremia nos pacientes neurológicos ainda não se encontra plenamente esclarecida (KRÖLL et al., 1992; COENRAAD et al., 2001).

Embora a hiponatremia devido à perda renal de sódio tenha sido relatada, esporadicamente, há mais de 125 anos, o conceito da SPS apenas foi proposto em 1950 por PETERS et al.

Subseqüentemente, essa desordem foi atribuída à SIADH, levando a hiponatremia dilucional. Esta síndrome foi descrita por SCHWARTZ et al. em 1957, durante estudo de dois pacientes com carcinoma broncogênico que apresentaram hiponatremia e perda persistente de sódio na urina. O volume extracelular foi mensurado em um paciente e considerado aumentado, porém não foram realizadas dosagens séricas da AVP. Desde 1957, tem-se aceitado o diagnóstico de SIADH para pacientes com doença intracraniana que apresentam hiponatremia com excessiva perda de sódio na urina, sendo abandonado o conceito original de SPS (SCHWARTZ et al., 1957; BARTTER e SCHWARTZ, 1967; NELSON et al., 1981; AL MUFTI e ARIEFF, 1984; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; YAMAKI et al., 1992; UYGUN et al., 1996; PALMER, 2000).

Porém, atualmente a SPS, definida como perda renal primária de sódio, levando à hiponatremia e depleção de volume extracelular, tem sido novamente proposta como causa da hiponatremia associada a doença neurológica. Essa teoria pode ser sustentada por relatos mais recentes de vários autores que observaram que a maioria dos pacientes hiponatrêmicos com doença intracraniana, que preenchem os critérios diagnósticos e que eram anteriormente diagnosticados como SIADH (hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica, hiperosmolaridade urinária), na verdade são hipovolêmicos e, quando tratados com restrição volêmica (tratamento para SIADH), podem evoluir com infarto cerebral e piora do estado neurológico (WIJDICKS et al., 1985b), sugerindo que a SPS seja a causa mais provável de hiponatremia nesses pacientes (NELSON et al., 1981; NELSON et al., 1984; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; SIVAKUMAR et al., 1994; HARRIGAN, 2001; DAMARAJU et al., 1997; COENRAAD et al., 2001).

BOUZARTH e SHENKIN (1982) sugerem que a hiponatremia, encontrada em pacientes submetidos a cirurgias gerais, seja conseqüente à excessiva administração de líquidos e que o aumento dos níveis de AVP plasmática, nesses pacientes, seja secundário ao estresse cirúrgico.

CHUNG et al. (1986) e GOWRISHANKAR et al. (1998) também sugeriram que a hiponatremia em pacientes cirúrgicos seja secundária a secreção não osmótica da AVP, que normalmente diminui após o terceiro dia pós-operatório, estando associada à administração de líquidos hipotônicos.

1.3.4-Tratamento

O tratamento da hiponatremia é baseado na identificação e correção da causa, sempre que possível. Visa aumentar o sódio sérico em 12 mEq/L nas primeiras 24 horas (0,5 a 1,0 mEq/L/h) quando os níveis de sódio sérico são menores que 125mEq/L, não devendo exceder o nível de 135mEq/L de sódio nas primeiras 48 horas. A correção rápida do sódio sérico para níveis superiores a 135mEq/L dentro das primeiras 48 horas de terapia, ou sua elevação acima de 12mEq/L nas primeiras 24 horas, relaciona-se com lesões cerebrais desmielinizantes do SNC (síndrome da desmielinização osmótica). Essa síndrome caracteriza-se por lesões desmielinizantes da ponte, mielolinólise centro-pontina, gânglios da base, tálamo, junções corticomedulares e substância branca periventricular. Os pacientes desenvolvem paralisia pseudo-bulbar tardia, tetraparesia espástica, torpor e coma (SANTOS et al., 1998; MILLER, 2001).

1.4-SÍNDROMES RELACIONADAS COM ALTERAÇÕES HIDROELETROLÍTICAS EM PACIENTES NEUROLÓGICOS

1.4.1-*Diabetes Insipidus*

O DI caracteriza-se por deficiência na concentração urinária, apesar de osmolaridade plasmática aumentada, devido à falha na produção do ADH (DI neurogênico ou central) ou a um defeito dos receptores V2 nos rins, que não respondem ao ADH circulante (DI nefrogênico), resultando em hipernatremia, poliúria (volume urinário >30ml/kg de peso corpóreo/24h), urina hiposmolar em relação ao plasma (osmolaridade urinária <275mOsm/L ou densidade urinária <1010), hipernatremia e hiperosmolaridade sérica (osmolaridade sérica

>295mOsm/L) (SHUCART e JACKSON, 1976; CORREA e CUNHA NETO, 1996; WONG et al., 1998).

Desde 1938, já há relatos do envolvimento de ADH no controle neuro-hormonal do balanço hídrico, conforme demonstraram VERNEY (1947). Segundo esses autores, o estímulo para a secreção de AVP está relacionado com um aumento na pressão osmótica efetiva dos fluidos que banham os receptores carotídeos. O estímulo é transmitido para a hipófise posterior, que ordena a secreção do hormônio. Uma interrupção no caminho neural por qualquer lesão leva a não secreção de ADH, também conhecida como DI neurogênico (WELT et al., 1952).

As causas de DI neurogênico podem ser idiopática ou secundária a lesões neurológicas como tumor cerebral primário, TCE, lesão inadvertida da neurohipófise durante neurocirurgia, AVCI, AVCH, encefalopatia anóxica e infecções do SNC. O desenvolvimento do DI nesses pacientes está associado a um aumento da mortalidade (CORREA e CUNHA NETO, 1996).

A incidência do DI neurogênico varia conforme a etiologia. BALESTRIERI

et al. (1982) relatam incidência de DI em 6,7% de 135 pacientes submetidos à craniotomia, sendo a maioria por tumor e anomalias vasculares. Porém, a maioria relata incidência de 4% no pós-operatório de aneurisma e 2% em pacientes com TCE grave. WONG et al. (1998) também observaram uma incidência de 3,7% nos pacientes em pós-operatório de neurocirurgia em geral.

O tempo de início varia de algumas horas a semanas, porém, geralmente, ocorre dentro das primeiras 24h do início da lesão cerebral grave (LANDOLT et al., 1972; SHIBATA et al., 1978; WONG, 1998). A precocidade do início do DI está associada com lesão hipotalâmica extensa e aumento da mortalidade (SECKL et al., 1987).

Quando a etiologia do DI é cirurgia confinada à fossa pituitária, geralmente, o DI é transitório, resolvendo-se em dois a cinco dias, mas pode ser permanente após cirurgia supra-selar. Alguns estudos também mostram uma resposta trifásica da AVP após secção pituitária completa, caracterizando-se por DI

com duração de poucos dias na primeira fase, remissão com duração de dois a 14 dias na segunda fase e recorrência do DI, que pode ser permanente, na terceira fase. A segunda fase deve-se, provavelmente, a liberação de AVP armazenada nos tecidos lesados da pituitária posterior, devendo ser reconhecida e tratada adequadamente a fim de evitar-se a hiponatremia e a sobrecarga volêmica (WONG et al., 1998).

Em pacientes conscientes, a hipernatremia e a hiperosmolaridade séricas, geralmente, não são muito importantes porque o mecanismo de sede está preservado, desencadeando a ingestão de água em quantidade suficiente para repor as perdas. Porém, nos pacientes neurológicos mais graves, existe maior risco de hipernatremia grave porque o prejuízo na liberação de ADH tende a ser mais importante e o mecanismo da sede costuma estar abolido, não havendo compensação das perdas, podendo instalar-se desidratação rapidamente (CAPONE NETO e JANISZEWSKI, 2002).

O tratamento do DI visa diminuir o volume urinário e restaurar a tonicidade plasmática, através da administração de acetato de desmopressina (DDAVP) intranasal, na dosagem de 10 a 40µg em 24 horas, podendo ser dividida em duas doses, e reposição hídrica, conforme os níveis séricos de eletrólitos e glicemia. Utilizam-se fluidos hipotônicos quando os níveis séricos de sódio forem maiores que 145mEq/L. O uso de diuréticos tiazídicos, como por exemplo a hidroclorotiazida na dose de 2 a 3 mg/kg/dia, em associação com restrição salina, reduzem o volume urinário em 50% (WONG et al., 1998; SABORIO et al., 2000). O tratamento inadequado pode resultar em retenção hídrica, com expansão volêmica, hiponatremia e natriurese (SIADH), além de efeitos deletérios para o cérebro, como edema cerebral e HIC (WONG et al., 1998).

1.4.2-Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético

A SIADH foi primeiramente descrita por SCHWARTZ et al. em 1957.

Nesta síndrome, a secreção fisiologicamente inapropriada de ADH pelo hipotálamo-hipófise ou de forma ectópica, resulta em retenção hídrica e hiponatremia dilucional, ao mesmo tempo em que um aumento da taxa de filtração glomerular ocorre associado a expansão volêmica, levando à natriurese (SCHWARTZ et al., 1957; BARTTER e SCHWARTZ, 1967; WIJDICKS et al., 1985; REEDER e HARBAUGH, 1989; HARRIGAN, 1996).

O diagnóstico da SIADH é baseado na presença de hiponatremia, hiposmolaridade sérica (osmolaridade sérica < 275mOsm/L), natriurese (sódio urinário > 220mEq/12h), osmolaridade urinária maior do que a sérica, com normovolemia clínica e ausência de edema, deficiência de diluição apropriada da urina, na presença de hiponatremia e ausência de outros estados indutores de hiponatremia, tais como uso de diuréticos, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose ou doença renal (REEDER e HARBAUGH, 1989; HARRIGAN, 2001; MILLER, 2001).

O mecanismo de natriurese na SIADH não está completamente entendido, mas, acredita-se que seja devido a uma resposta a expansão volêmica (NELSON et al., 1984). Pode ser causada por um aumento na taxa de filtração glomerular, diminuição na secreção de aldosterona ou diminuição na reabsorção tubular de sódio decorrente de outro efeito hormonal ou neuronal direto que a inibe, sugerindo que a retenção de fluidos de forma sustentada pode levar à diminuição da reabsorção de sódio com aumento de seus níveis na urina (HARRIGAN, 2001).

No relato original, o diagnóstico foi estabelecido sem mensuração direta do ADH, porém, estudos posteriores, confirmaram a hipersecreção desse hormônio na SIADH (KRÖLL et al., 1992).

Um melhor conhecimento sobre a fisiologia do ADH, a possibilidade da dosagem de seus níveis por radioimunoensaio (ROBERTSON et al., 1973; NELSON et al., 1984; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988) e o relato de hipovolemia na maioria dos pacientes neurológicos que apresentam hiponatremia e natriurese levaram ao questionamento da SIADH na patologia cerebral. Muitas dúvidas ainda

persistem com relação à existência da SIADH nessa situação clínica, uma vez que poucos e contraditórios artigos com determinação dos níveis de ADH têm sido descritos (NELSON et al., 1981; NELSON et al., 1984; HARRIGAN, 2001).

A SIADH pode estar associada a doenças neurológicas como lesão vascular (trombose, embolia, hemorragia), TCE com hematoma subdural, tumor, infecção e vasculite, pois quase todas levam a um aumento da secreção de ADH pelo sistema hipotálamo-hipofisário. Pode também estar associada a tumores malignos com produção ectópica do ADH como carcinoma de pequenas células do pulmão, carcinoma de pâncreas, timoma, linfossarcoma e linfoma de Hodgkin, e a doenças inflamatórias do pulmão como pneumonia, abscesso, tuberculose e bronquiectasia (CORREA e CUNHA NETO, 1996; HARRIGAN, 2001; MILLER, 2001). O risco de desenvolvimento de SIADH é maior nos pacientes que requerem ventilação mecânica com pressão positiva. Pacientes idosos também têm maior risco de desenvolver SIADH (MILLER, 2001).

Esta síndrome também ocorre em 5% dos traumatismos cranianos, em 9 a 18% dos casos de HSA e em 29% dos pacientes neurocirúrgicos, em geral (REEDER e HARBAUGH, 1989).

Numerosos fármacos podem estimular a secreção de ADH, sendo os principais: antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes (carbamazepina), inibidores da ECA e sulfoniluréias (BOUZARTH e SHENKIN, 1982; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; HARRIGAN, 2001; MILLER, 2001). Além desses medicamentos, dor intensa, náusea, estresse, hipotensão e aumento da pressão intracraniana, que são achados comuns em doenças intracranianas, também podem estimular a secreção de ADH. Por essa razão, seus níveis séricos devem ser cuidadosamente interpretados (HARRIGAN, 2001).

O tratamento da SIADH é baseado na restrição hídrica entre 800 a 1000mL por dia e reposição de sódio com solução salina a 3%, em caso de hiponatremia grave (sódio sérico menor que 120mEq/L) (REEDER e HARBAUGH, 1989; HARRIGAN, 2001; MILLER, 2001).

1.4.3-Síndrome Perdedora de Sal

A SPS é definida como uma perda renal de sódio, durante doença intracraniana, levando a hiponatremia e diminuição do volume do líquido extravascular (PETERS et al., 1950; KRÖLL et al., 1992; HARRIGAN, 2001; UYGUN et al., 1996).

A SPS tem sido mais comumente relatada em pacientes com tumores na região posterior direita do tálamo e lobo parietal direito. Também é comum em pacientes com HSA, especialmente quando decorrente de rotura de aneurisma de artéria comunicante anterior, que é freqüentemente associada com dano ao hipotálamo (HARRIGAN, 2001). OSTER et al. (1983) também relatam a síndrome em homem com meningite carcinomatosa.

O diagnóstico da SPS baseia-se na presença de hiponatremia, natriurese (sódio urinário maior que 220mEq/24h), hiposmolaridade sérica, osmolaridade urinária maior que a sérica e hipovolemia (PETERS et al., 1950).

A síndrome foi descrita pela primeira vez por PETERS et al., em 1950, quando esses autores estudaram três pacientes portadores de doença do sistema nervoso (encefalite, hemorragia intracraniana e poliomielite bulbar) com hiponatremia, evidência clínica de depleção volêmica e perda renal de sódio. Eles acreditavam que a perda renal de sal ocorria devido à alteração na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando em reabsorção tubular de sódio diminuída, ou devido à alteração no controle neuronal direto sobre os rins. Subseqüentemente, outros autores observaram que o eixo pituitário-adrenal mantinha-se intacto nos pacientes com doenças cerebrais, hiponatremia e perda renal de sal (WELT et al., 1952; CORT, 1954). Nos relatos originais, os autores observaram boa resposta dos pacientes a reposição salina (HARRIGAN, 2001; Palmer, 2000).

Os mecanismos pelos quais as doenças cerebrais podem levar à perda renal de sódio ainda não estão completamente esclarecidos, porém parece envolver alteração do comando neural sobre os rins e/ou produção de um fator natriurético. Através desses mecanismos, o aumento da excreção urinária de sódio pode levar a

uma queda no volume extracelular, estimulando os barorreceptores a produzir AVP. O aumento da secreção de AVP pode diminuir a capacidade renal de produzir urina diluída. Neste caso, a produção de AVP é uma resposta apropriada à depleção volêmica, ao contrário da secreção de AVP na SIADH, que é realmente inapropriada, uma vez que o volume plasmático encontra-se expandido nesta situação. O sistema nervoso simpático altera a troca de sódio e água ao nível proximal nos rins, através de mecanismos diretos e indiretos, e controla a produção de renina. Portanto, uma diminuição do comando simpático para os rins pode ser uma explicação para o aumento da reabsorção proximal, levando também a uma falha no aumento dos níveis de renina e angiotensina. Juntamente com a queda do comando neural para os rins, a produção de um ou mais fatores natriuréticos pode ser a causa da perda renal de sal, observada na SPS (HARRIGAN, 2001; PALMER, 2000).

O fator natriurético atrial (ANF) tem sido proposto como o fator responsável pela hiponatremia na SPS, por encontrar-se elevado no pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos e na fase inicial da HSA, relacionando-se com a hiponatremia. Talvez, exista um fator natriurético específico (fator natriurético cerebral) envolvido nesta síndrome, conforme observado por alguns autores (JUUL et al., 1990; YAMAKI et al., 1992; ISOTANI et al., 1994; HARRIGAN, 2001; TOMIDA et al., 1998).

Os objetivos do tratamento da SPS são a reposição volêmica e salina de forma a manter um balanço positivo de sódio, visando manter a perfusão cerebral. O uso de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas dependem da gravidade do caso (YAMAKI et al., 1992; HARRIGAN, 2001). O uso de fludrocortisona, um mineralocorticóide que parece agir diretamente nos túbulos renais aumentando a reabsorção de sódio, foi proposto por SAKARCAN e BOCCHINI em 1998 como uma alternativa para o tratamento da SPS, apesar de sua eficácia não ter sido comprovada e de apresentar efeitos colaterais significantes como edema pulmonar, hipopotassemia e hipertensão. Outra alternativa é a administração intravenosa de uréia em solução salina, proposta por REEDER e HARBAUGH (1989), como tratamento para SPS e SIADH, acreditando que a mesma induz diurese osmótica e

diminuição da excreção renal de sódio. UYGUN et al. (1996) têm proposto o uso de DDAVP para controle da poliúria na Síndrome Perdedora de Sal.

1.5-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SPS e a SIADH apresentam características laboratoriais muito semelhantes como hiponatremia, natriurese, alteração do volume urinário e elevação da osmolaridade urinária em relação à sérica (PETERS et al., 1950; SCHWARTZ et al., 1957; BARTTER e SCHWARTZ, 1967) e estão igualmente associadas a doenças neurológicas. No entanto, diferem entre si quanto à volemia, uma vez que a SIADH associa-se a normovolemia ou hipervolemia e hemodiluição, e a SPS associa-se a depleção volêmica (NELSON et al., 1984; SIVAKUMAR et al., 1994; DAMARAJU et al., 1997).

Relatos recentes têm demonstrado que a hiponatremia em pacientes neurológicos é mais freqüentemente causada pela SPS, na qual a restrição hídrica exacerba a depleção volêmica já existente, levando a um maior risco de infarto cerebral (WIJDICKS et al., 1985b; SIVAKUMAR et al., 1994).

O estado volêmico pode ser avaliado grosseiramente através de dados clínicos, usando o peso corporal, alterações de pressão arterial e de freqüência cardíaca (principalmente na posição ortostática), além de diminuição do turgor da pele e umidade das membranas mucosas. Dados laboratoriais podem oferecer indicações adicionais sobre o mesmo e incluem: concentração plasmática de creatinina, uréia, proteína total, albumina, ácido úrico e hematócrito (MAESAKA et al., 1999; OH e CARROLL, 1999).

Porém, há grande variação ponderal nos pacientes internados, havendo perda de peso em doenças agudas e ganho em estados anabólicos. Alterações posturais do pulso e pressão sangüínea podem indicar um estado hipovolêmico. Pressão sangüínea reduzida é freqüentemente citada como evidência de desidratação em pacientes com SPS. Entretanto, pacientes cronicamente doentes comumente têm pressão sangüínea diminuída e aumento dos reflexos barorreceptores que estão associados ao decúbito prolongado, uma causa de

hipotensão ortostática na ausência de depleção volêmica. Também há uma grande variação individual na pressão sangüínea e, geralmente, uma queda em seus níveis é resultado de erro durante a aferição. Quando a pressão sangüínea é aferida duas vezes consecutivamente na mesma posição, a segunda aferição é, geralmente, substancialmente inferior à primeira. Se as aferições forem realizadas primeiramente na posição sentada e após em posição ortostática, a mesma diferença será encontrada (MAESAKA et al., 1999).

A dosagem de uréia e ácido úrico plasmáticos podem estar aumentados na depleção volêmica, mas tal fato pode não ocorrer se houver um defeito no transporte proximal de sódio. O mesmo defeito pode interferir no transporte de uréia e ácido úrico (MAESAKA et al., 1999).

O volume sangüíneo relativo e o plasmático também sofrem variações individuais. Os achados de redução na massa sangüínea celular dos pacientes com depleção volêmica também é contraditória, uma vez que na SPS deveria haver redução do volume plasmático e aumento do hematócrito, mas não redução de massa sangüínea celular. Também, o aumento do tônus venoso pode estar acompanhado de aumento do volume vascular efetivo e redução do volume sangüíneo. Por exemplo, infusão prolongada de noradrenalina tende a reduzir o volume sangüíneo circulante sem redução no volume vascular efetivo (OH e CARROLL, 1999).

A medida invasiva da pressão venosa central (PVC), usando um cateter locado na veia cava superior, pode ser valiosa na determinação do estado volêmico. Porém, vários fatores podem influenciar na medida da PVC, como alterações da função cardíaca e pulmonar (SIVAKUMAR et al., 1994; OH e CARROLL, 1999).

O balanço hídrico (BH) e de sódio também podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre a SPS e SIADH (WIJDICKS et al., 1985a; YAMAKI et al., 1992).

A avaliação desses parâmetros não é totalmente confiável na determinação do estado volêmico (OH e CARROLL, 1999; COENRAAD et al., 2001) e sua predição através desses dados é de baixa sensibilidade e especificidade. Em

dois estudos, a sensibilidade desses parâmetros clínicos na determinação do estado volêmico de pacientes hiponatrêmicos chegou a 47% (CHUNG et al., 1987) e 41% (MUSCH et al., 1995), respectivamente.

OSTER et al. (1983) acreditam que a resposta à infusão salina pode distinguir a SIADH da SPS. Nesta, a administração de sódio corrige a depleção volêmica e a hiponatremia, uma vez que naquela pode trazer benefícios temporários ou piora do quadro. Outros autores (PALMER, 2000; GASTON e JORGE, 2001) também sugerem a administração empírica de solução salina nos pacientes com hiponatremia, observando o que ocorre posteriormente, como meio para o diagnóstico diferencial entre as síndromes.

Outra forma de diferenciarmos as duas síndromes é através da dosagem de AVP, que também é de grande importância no diagnóstico do DI isolado (NELSON et al., 1984; ISOTANI et al., 1994; HARRIGAN, 2001) ou associado à SPS que foi observado por YAMAKI et al. (1992) e LAREDO et al., (1996) durante o pós-operatório de pacientes submetidos a neurocirurgia. Esse método também sofre críticas de alguns autores que acreditam que diversos fatores envolvidos no pós-operatório de pacientes neurológicos e na HSA são capazes de estimular a secreção não osmótica de AVP, como estresse, aumento da pressão intracraniana, dor, uso de medicações, hipovolemia por perda sangüínea, decúbito prolongado e ventilação mecânica com pressão positiva (BOUZART e SHENKIN, 1982; CHUNG et al., 1986; VINGERHOETS e TRIBOLET, 1988; KRÖLL et al., 1992; SIVAKUMAR et al., 1994; HARRIGAN, 2001).

Considerando que pacientes submetidos a neurocirurgia podem apresentar freqüentemente poliúria e alterações do sódio de várias etiologias e a possibilidade da ocorrência de uma síndrome mista (associação de SPS e DI), que dificulta o diagnóstico correto das alterações hidroeletrolíticas, e sendo o diagnóstico diferencial dessas alterações essencial para um tratamento adequado, a fim de evitar-se complicações neurológicas como infarto e edema cerebrais, torna-se prioridade diagnosticá-las com precisão (WIJDICKS et al, 1985b; YAMAKI et al., 1992). Esta foi a principal justificativa para a realização do presente trabalho.



2-OBJETIVOS

2.1-GERAIS

2.1.1-Estabelecer o diagnóstico diferencial entre as síndromes responsáveis pelas alterações de sódio, associadas ou não à poliúria: Síndrome Perdedora de Sal (SPS), Síndrome da Secreção Inapropriada do ADH (SIADH) e *Diabetes Insipidus* (DI) em pacientes submetidos a ressecção de tumor cerebral (grupo A) e à clipagem de aneurisma de artéria cerebral (grupo B);

2.1.2-Verificar a incidência dessas síndromes no pós operatório desses pacientes, comparando-se a incidência de cada uma delas entre os dois grupos de pacientes.

2.2-ESPECÍFICOS

2.2.1-Verificar as alterações de sódio e osmolaridade séricos e urinários nestes pacientes, comparando-as entre os grupos;

2.2.2-Verificar a presença de aumento do volume urinário (poliúria) nestes pacientes, comparando-o entre os grupos;

2.2.3-Verificar as alterações de arginina-vasopressina (AVP) plasmática nestes pacientes, comparando-as entre os grupos.



***3-CASUÍSTICA
E MÉTODO***

O presente trabalho trata-se de estudo observacional, aberto e prospectivo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), nas enfermarias da Unidade de Terapia Intensiva-adulto (UTI-A), Neuroclínica e Neurocirurgia no período compreendido entre novembro de 2000 e abril de 2001.

3.1-ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob parecer de número 142/99 (anexo V).

O termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, foi obtido dos próprios pacientes ou de seus familiares diretos, após entrevista e esclarecimento destes a respeito dos procedimentos aos quais o paciente seria submetido durante a realização da pesquisa (anexo IV).

3.2-PACIENTES

Foram estudados, durante os cinco primeiros dias pós-operatórios, 30 pacientes consecutivos, de ambos os sexos e idade acima de 13 anos, submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral (grupo A) ou clipagem de aneurisma de artéria cerebral (grupo B).

Os diagnósticos foram confirmados através de métodos de imagem como tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética de crânio e/ou arteriografia de vasos cerebrais.

Os pacientes receberam volume mínimo de 2000mL de líquido por dia, com concentração de sódio igual a 68mEq/L, ou superior sempre que foi necessário reposição do mesmo, durante o período pós-operatório.

O nível de consciência e a evolução dos pacientes de ambos os grupos foram avaliados no pré-operatório e durante os cinco primeiros dias do pós-operatório, tomando-se como base a Escala de Coma de Glasgow (ECG) (anexo III).

3.3-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1-Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de tumor cerebral e aneurisma de artéria cerebral que seriam submetidos a craniotomia para ressecção do tumor ou clipagem do aneurisma, idade superior ou igual a 13 anos e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou que tiveram o mesmo assinado por seus familiares.

3.3.2-Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico de tumor de hipófise e os pacientes que apresentaram alterações de função renal, adrenal, tireoidiana e hepática, além de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

3.4-MÉTODO

Os pacientes foram submetidos à coleta de amostras sanguíneas para exames pela manhã (entre 06:00 e 08:00h) dos dias 1, 2, 3, 4 e 5 pós-operatórios (D1, D2, D3, D4 e D5, respectivamente), tendo como controle a coleta realizada no pré-operatório (D0), no mesmo horário.

Foram coletados diariamente, de cada paciente, 1mL de sangue venoso para dosagem de sódio plasmático e 3mL para dosagem da osmolaridade plasmática.

Amostras de 15mL de sangue venoso também foram coletadas, de cada paciente, para dosagem de arginina-vasopressina (AVP), tendo início no dia anterior à cirurgia (D0) e seguindo-se de coletas no D1, D3 e D5.

Também foi coletada urina durante 12 horas noturnas (19:00 às 7:00h), de todos os pacientes, para dosagem de sódio e osmolaridade urinários, sendo que

a primeira coleta foi realizada durante as 12h noturnas que antecederam a cirurgia (D0) e, as seguintes, durante as 12h noturnas que antecederam o D1, D2, D3, D4 e D5.

Quadro 1-Esquema de realização de exames laboratoriais nos pacientes dos grupos A e B.

Dia	AVP plasmática	Sódio sérico	Osmolaridad e	Sódio urinário	Osmolaridad e
D0	X	X	X	X	X
D1	X	X	X	X	X
D2		X	X	X	X
D3	X	X	X	X	X
D4		X	X	X	X
D5	X	X	X	X	X

Todas as amostras de sangue foram coletadas de uma veia periférica, previamente puncionada, ou de um cateter venoso central que já tivesse sido locado anteriormente em posição central. No caso de coleta do sangue através do cateter venoso, procedeu-se à retirada de aproximadamente 20mL de sangue pelo cateter antecedendo a coleta da amostra. Estes 20mL foram devolvidos imediatamente, sempre que possível, tomando-se os devidos cuidados para que o sangue não coagulasse.

As amostras de sangue para as dosagens de sódio plasmático foram coletadas em seringas de 3mL, previamente lavadas com 1mL de uma solução de heparina diluída com água destilada a 1:4 (1mL= 1000UI de heparina) e encaminhadas, imediatamente, para o Laboratório de Patologia Clínica e Fisiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, onde foram processadas em aparelho de automação para gasometria (RADIOMETER ABL 700 SÉRIES[®]) através da técnica de íon seletivo.

As amostras de sangue para as dosagens de osmolaridade sérica foram coletadas em seringa de 5mL, armazenadas em tubo com gel e transportadas imediatamente após a coleta, ao Laboratório de Bioquímica do Hospital das Clínicas da UNICAMP, onde foram processadas em aparelho de automação para

osmolaridade (osmômetro automático- OSMETTE A[®]), através do método de potenciometria direta.

As amostras de sangue para as dosagem de AVP foram coletadas em seringas de 20mL, lavadas previamente com 1mL de uma solução de heparina diluída com água destilada a 1:4 (1mL= 1000UI de heparina). Essas amostras foram transferidas para tubos de polipropileno, cônicos, graduados, tipo CORNING[®] e encaminhadas para o Laboratório de Fisiologia do HC da UNICAMP em recipiente térmico (isopor) com gelo, à temperatura aproximada de 4°C. A seguir, esse sangue foi centrifugado sob refrigeração à 4°C, 2500rpm, durante 10 minutos. Após a centrifugação, obteve-se o soro que foi separado em dois tubos (12 x 100mm) de polipropileno (amostra em duplicata) contendo 1mL cada, através do método de pipetagem. Esses tubos foram armazenados em *freezer* à -20°C, por um tempo não superior a 30 dias e, após, foram transferidos para um *freezer* à -80°C.

A dosagem do hormônio foi realizada através da técnica de radioimunoensaio, após extração prévia do plasma com acetona e éter de petróleo, no Laboratório de Fisiologia Endócrina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). O transporte das amostras para este laboratório foi feito com utilização de gelo seco, em recipiente térmico e adequadamente vedado, para que não houvesse descongelamento e deterioração das mesmas.

As amostras de urina coletadas no período de 12h noturnas (de 19:00h às 07:00h) foram acondicionadas em frascos vedados e armazenadas em geladeira (4°C) até o final do período de coleta e encaminhadas para análise no Laboratório de Bioquímica do HC da UNICAMP, onde foram processadas em aparelho de automação (HITACHI 907[®]) através do método de potenciometria indireta, para determinar a concentração de sódio e em osmômetro automático (OSMETTE A[®]), através de potenciometria direta, para determinação da osmolaridade.

3.5-DETERMINAÇÃO DA VASOPRESSINA PLASMÁTICA

3.5.1-Extração

As alíquotas de plasma foram descongeladas no mesmo dia da extração, que foi realizada através da técnica descrita por MOREIRA (1995). Após centrifugação à 2500rpm, à 4°C, por cinco minutos; 1mL de plasma foi colocado em tubo contendo 2mL de acetona gelada (Laboratório MERCK), seguido de agitação por 20 segundos e nova centrifugação à 2500rpm, à 4°C, durante 25 minutos. A seguir, o sobrenadante foi decantado para um tubo contendo 3,7mL de éter de petróleo gelado (Laboratório REAGEN) e submetido a agitação e centrifugação à 4°C, 2500 rpm, por 20 minutos.

O precipitado (fase da acetona) foi congelado em nitrogênio líquido e o sobrenadante (fase etérea) desprezado. A fase congelada, contendo a vasopressina, foi liofilizada e ensaiada no mesmo dia.

A eficiência de extração do método foi em média 83%, variando de 50 a 99%.

3.5.2-Extração de acetona-éter de petróleo

O plasma foi centrifugado em tubo (12 x 75mm) de polipropileno contendo 2mL de acetona gelada. Um mililitro desse plasma foi novamente centrifugado e agitado em aparelho VORTEX[®] por 20 segundos e, em seguida, centrifugado novamente à 2500rpm, 4°C, durante 30 minutos. O sobrenadante foi decantado em um tubo limpo (12 x 100mm) de polipropileno contendo, previamente, 5mL de éter de petróleo gelado, e agitado em aparelho VORTEX[®] durante 20 segundos. Este material foi novamente centrifugado à 2500 rpm, 4°C, durante 20 minutos e congelado em nitrogênio líquido por aproximadamente 35 segundos. A fase superior foi desprezada (fase etérea, não congelada), ficando-se com o precipitado (fase acetona).

O material foi liofilizado e, quando seco, procedeu-se à lavagem da parede do tubo com 1mL de acetona gelada, e re-leofilizado. Em seguida, foi ressuspenso com 100µL da solução de 250mL de tampão TRIS-AVIS-RIA (tampão TRIS 0,05M com albumina à 0,25%.

3.5.3-Radioimunoensaio

Os extratos liofilizados foram ressuspensos em 250µL de tampão do ensaio (tampão TRIS 0,05M com albumina humana à 0,25%) e ensaiadas em duplicatas.

Utilizou-se o primeiro anticorpo antivasopressina (RAS 8103 da Península *Laboratories Inc*) e o hormônio marcado Vasopressin-8-Arginine 125I (NEX-128, DuPont). Para a separação da fração ligada e livre, foi utilizado um segundo anticorpo de coelho, antigamaglobulina, produzido em cabra, seguido de solução de polietileno glicol 6000 à 12,5%.

Em cada ensaio foi realizada a correção para a eficiência de extração. A dose mínima detectável média foi de 0,6pg/mL com erros intra e entre ensaios de 2,7% e 17%, respectivamente.

3.6-CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Diante da dificuldade de mensuração do volume plasmático devido à baixa especificidade dos métodos para sua determinação, além da dificuldade em manter os pacientes com cateter venoso central, necessário para a medida da PVC, de controlar o balanço hídrico (BH) e de sódio no pós-operatório, principalmente quando estes pacientes recebem alta da UTI para a enfermaria, optou-se por usar os valores de AVP plasmática associados às alterações hidroeletrólíticas como hiponatremia, hipernatremia e natriurese como principais determinantes dos critérios diagnósticos das síndromes relacionadas, conforme descrito na tabela abaixo (SIVAKUMAR et al., 1994; HARRIGAN, 2001).

Quadro 2-Diagnóstico diferencial das síndromes responsáveis pelos distúrbios hidroeletrólíticos em pacientes neurológicos.

	SPS	SIADH	DI
Balanço hídrico	↓	nl ou ↑	↓
Volume urinário	↑	nl ou ↓	↑
Sódio sérico	↓	↓	↑
Sódio urinário	↑	↑	nl

Osmolaridade sérica	↓	↓	↑
Osmolaridade urinária	↑	↑	nl ou ↓
AVP plasmática	nl	↑	↓

nl = normal

Tabela 1-Valores de referência dos parâmetros utilizados no diagnóstico diferencial das síndromes citadas na tabela acima.

VALORES DE REFERÊNCIA	
Volume urinário	525-1050 mL/12h
Sódio sérico	135- 146mEq/L
Sódio urinário	20- 110mEq/12h
Osmolaridade sérica	275- 295mOsm/kg H ₂ O
Osmolaridade urinária	300- 900mOsm/kg H ₂ O
AVP plasmática	0,5- 5,0pg/mL

3.7-ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada comparando-se as diversas variáveis entre os grupos utilizando-se 'n' como o número de pacientes.

Devido a problemas de origem técnico-estrutural, nem todos os pacientes tiveram todas as dosagens realizadas como proposto no protocolo original do estudo, por isso existem diferentes 'n' para as diferentes comparações.

Para caracterizar a amostra em estudo, foram realizadas as análises descritivas das variáveis contínuas através de tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão das variáveis categóricas por grupos (FLEISS, 1981; MATTHEWS et al., 1990).

Na comparação de proporções entre os grupos, foi utilizado o teste do Qui- Quadrado ou, quando necessário, o teste Exato de Fisher.

Para comparar as variáveis contínuas e relacionadas para pacientes de um mesmo grupo, em dois momentos foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Para a avaliação das medidas realizadas em vários momentos, utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas com covariáveis.

As Equações de Estimação Generalizadas (EEG) foram utilizadas para analisar dados com medidas repetidas ao longo do tempo, levando em consideração a correlação entre as medidas repetidas.

O nível de significância adotado foi de 5%.



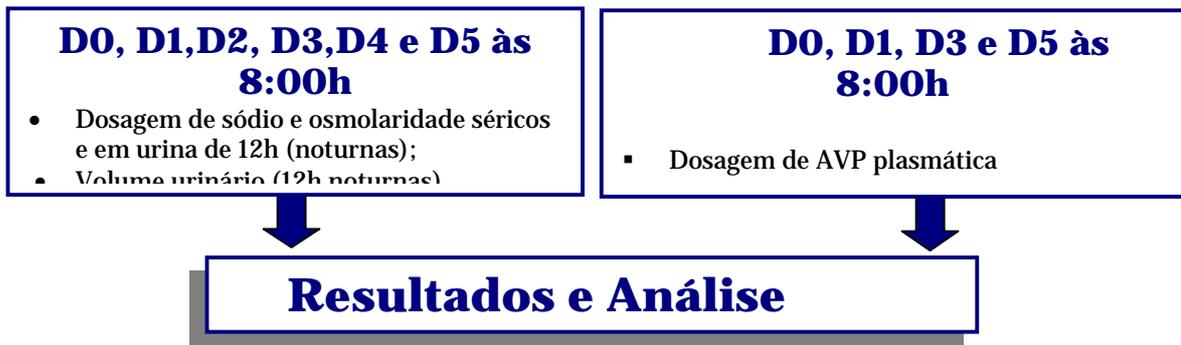


Figura 2-Fluxograma do estudo.



Os resultados obtidos desse trabalho podem ser observados em tabelas, construídas para cada paciente, individualmente, que encontram-se em anexo (anexo II).

4.1-ANÁLISE DESCRITIVA

A análise descritiva foi realizada através de dados como diagnóstico do acometimento neurológico pré-operatório, idade, sexo, raça, Escala de Coma de Glasgow (ECG) pré-operatória e evolução dos pacientes dos grupos A e B, contidos nas tabelas 2 e 3 abaixo.

Os grupos de pacientes foram considerados homogêneos com relação aos parâmetros idade, sexo, raça e ECG pré-operatória.

4.1.1-Doença de base

Dos 30 pacientes, 19 tiveram o diagnóstico de tumor intracraniano (63,3%) e 11 de aneurisma de artéria cerebral (36,7%), sendo descritos como grupos A e B, respectivamente, conforme pode-se observar nas tabelas 2 e 3 e

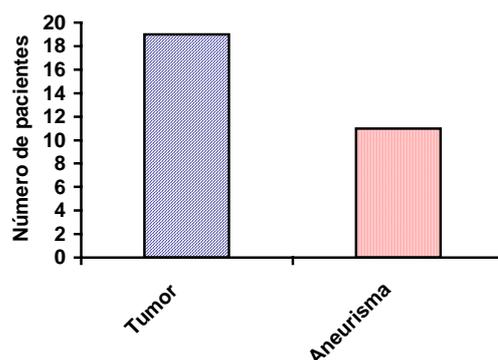


figura 3 abaixo.

Figura 3-Distribuição dos pacientes conforme o diagnóstico da doença de base.

Tabela 2-Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes do grupo A.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Raça	ECG pré-op	ECG pós-op	Diagnóstico
A1	62	M	B	15	15	Tumor de fossa posterior
A2	37	M	B	15	15	Tumor frontal
A3	25	F	B	15	15	Tumor de órbita
A4	47	F	P	15	14	Meningeoma esfenoidal esquerdo
A5	17	F	B	15	15	Tumor temporal esquerdo
A6	16	M	B	12	15	Tumor de cerebelo
A7	26	F	B	15	AVCH/ Óbito	Tumor intraventricular
A8	39	F	B	15	15	Meningeoma
A9	46	M	B	15	15	Tumor fronto parietal esquerdo
A10	68	F	P	15	15	Meningeoma frontal central
A11	65	M	B	Sedado	Sépsis/ Óbito	Meningeoma frontal direito
A12	60	F	B	14	15	Tumor selar
A13	48	M	B	15	15	Tumor fossa média
A14	59	F	B	15	AVCH/AVCI/Óbito	Glioblastoma multiforme esquerdo
A15	68	M	B	15	15	Tumor cerebelar
A16	45	F	B	14	15	Meningioma temporal esquerdo
A17	77	M	B	15	15	Tumor parietal direito
A18	51	F	N	15	15	Meningioma fossa posterior
A19	19	M	B	15	15	Tumor glomus jugular

Tabela 3-Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes do grupo B.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Raça	ECG pré-op	Tempo HSA	ECG pós-op	Diagnóstico
B1	16	F	N	15	60	15	Má formação A-V frontal esquerda
B2	45	F	B	11	50	11	An. art. comunicante anterior
B3	48	F	P	15	19	15	An. art. comunicante anterior
B4	46	M	P	10	60	Sépsis/Óbito	An. art. comunicante anterior
B5	70	F	B	15	11	15	An. art. comunicante anterior
B6	78	F	B	14	10	15	An. art. comunicante posterior
B7	46	M	B	15	30	AVCI	An. art. comunicante anterior
B8	39	M	B	15	23	15	An. de topo de basilar
B9	36	F	B	15	30	15	An. art. cerebral média direita
B10	30	F	B	15	20	15	An. art. cerebral média esquerda
B11	15	M	B	15	10	15	An. art. comunicante anterior

M = masculino; F = feminino; op = operatório; B = branca; P = parda; N = negra; An.= aneurisma; art. = arterial; A-V = artério-venosa.

4.1.2-Idade

Conforme os dados das tabelas 2 e 3, pode-se observar que a idade dos pacientes variou de 15 a 78 anos. A média geral de idade foi de 45 e a mediana de 46, concordando com a moda (faixa etária de maior frequência), que foi de 40 a 50 anos (30%).

A tabela 4 resume os dados referentes à idade nos dois grupos, podendo-se observar que no grupo A a idade variou de 16 a 77 anos, com média de 46±19 anos e mediana de 47, e no grupo B a idade variou de 15 a 78 anos, com média de 43±19 anos e mediana de 45. Não houve diferença estatisticamente significativa da variável idade entre os grupos ($p= 0,5322$).

Tabela 4-Medidas de posição e dispersão da variável idade entre os grupos.

Grupo	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor (Mann-)
A	19	46	19	16	47	77	
B	11	43	19	15	45	78	0,5322

4.1.3-Sexo

Pode-se observar através das tabelas 2, 3 e 5 e figura 4, que dos 30 pacientes da amostra, 17 eram do sexo feminino (56,7%) e 13 do sexo masculino (43,3%), havendo uma discreta prevalência do primeiro em ambos os grupos, mais acentuadamente no grupo B, no qual 63,6% dos pacientes eram do sexo feminino. Porém, essas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,7084$).

Tabela 5-Frequência de indivíduos segundo o sexo entre os grupos.

SEXO	A	B	TOTAL
Feminino	10 (58,8%)	7 (41,1%)	17 (56,7%)
Masculino	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13 (43,3%)
Total	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100%)

Teste Exato de Fisher, p -valor = 0,7084

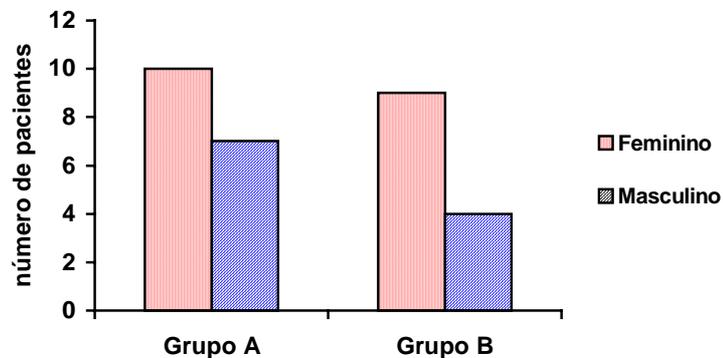


Figura 4-Distribuição do sexo entre os grupos.

4.1.4-Raça

Pode-se observar através das tabelas 2, 3 e 6 e figura 5, que houve uma prevalência da raça branca, sendo que 24/30 (80%) pacientes eram da raça branca e 6/30 (20%) não branca (pardos e negros), não havendo diferença estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,6410$).

Tabela 6-Frequência de indivíduos segundo a raça entre os grupos.

RAÇA	A	B	TOTAL
Branca	16 (66,7%)	8 (33,3%)	24 (80%)
Não branca	3 (50%)	3 (50%)	6 (20%)
Total	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100%)

Teste Exato de Fisher, p -valor = 0,6410

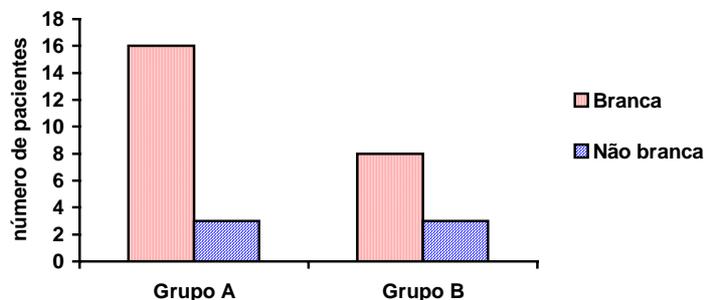


Figura 5-Distribuição da raça entre os grupos.

4.1.5-Escala de Coma de Glasgow (ECG) pré-operatória

Conforme dados das tabelas 2 e 3, pode-se observar que a ECG pré-operatória variou de 10 a 15, sendo que um dos pacientes recebia sedação endovenosa contínua no pré-operatório, não tendo sido possível o cálculo da ECG para este paciente.

A média da ECG pré-operatória dos pacientes do grupo A foi de 14,7 e do grupo B foi de 14, com mediana de 15 em ambos os grupos. Portanto, não houve variação significativa na média da ECG entre os grupos de pacientes, que também podem ser considerados como homogêneos em relação ao estado neurológico pré-operatório, quanto este parâmetro.

4.1.6-Evolução/ ECG pós-operatória a

A evolução dos pacientes de ambos os grupos foi avaliada através da ECG no quinto dia pós-operatório. Estes dados estão contidos nas tabelas 2 e 3, observando-se que 6/30 pacientes evoluíram com piora do estado neurológico no pós-operatório. Destes, um apresentou discreta redução na ECG pós-operatória comparada a pré-operatória (15 para 14), um evoluiu com AVCI e quatro evoluíram para óbito.

Os óbitos ocorreram devido a sépsis em dois pacientes, AVCH em um e AVCH seguido de AVCI em um paciente.

A incidência de óbito foi discretamente maior no grupo A, no qual 3/19 pacientes (15,8%) evoluíram para o óbito, quando comparado ao grupo B, no qual 1/11 pacientes (9,1%) evoluíram para o óbito.

4.2-AVALIAÇÃO HIDROELETROLÍTICA

As figuras a seguir contêm curvas que representam as médias dos valores do sódio sérico, osmolaridade sérica, sódio urinário, osmolaridade urinária e volume urinário de 12 horas e seus desvios padrão em cada dia do pós-operatório (D1-D5) e no pré-operatório (D0). As curvas refletem o comportamento dessas variáveis ao longo do pós-operatório, tendo como controles as dosagens dos mesmos no pré-operatório (D0), possibilitando a avaliação das diferenças dos mesmos no tempo e entre os grupos. Os valores presentes nestas curvas encontram-se descritos em tabelas associadas.

4.2.1-Sódio sérico (valor normal: 135- 146mEq/L)

As figura 6 e a tabela 7 demonstram a média dos valores de sódio sérico com os respectivos desvios-padrão nos pacientes dos grupos A e B, no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5), corrigindo-os para a covariável (dosagem do mesmo no D0).

Através da análise de variância obteve-se um efeito positivo do tempo, do grupo e da covariável sobre a dosagem do sódio sérico. Houve diferenças significativas do sódio sérico entre os grupos ($p=0,0417$) e ao longo dos dias ($p=0,0411$), sendo expressivas entre o D1 e o D5 ($p=0,0326$) e entre o D1 e o D2 ($p=0,0050$), quando os resultados foram analisados pelo teste de perfil por contrastes. A medida do sódio sérico no D0 (covariável) interferiu na medida dos outros dias em ambos os grupos ($p=0,0389$).

Conforme podemos observar na figura 6 e tabela 7, o sódio sérico apresentou níveis mais baixos nos pacientes do grupo A que nos do grupo B. No grupo A, observou-se tendência à queda de seus valores médios até um nível abaixo do normal no D1 ($133,8 \pm 5,03$), retornando aos níveis normais no D4 ($137,04 \pm 4,43$) e diminuindo novamente no D5 ($134,93 \pm 4,04$). No grupo B, observou-se valores médios tendendo a aumento até o D3 ($138,89 \pm 3,47$), com redução do mesmo a seguir, porém mantendo-se em níveis normais.

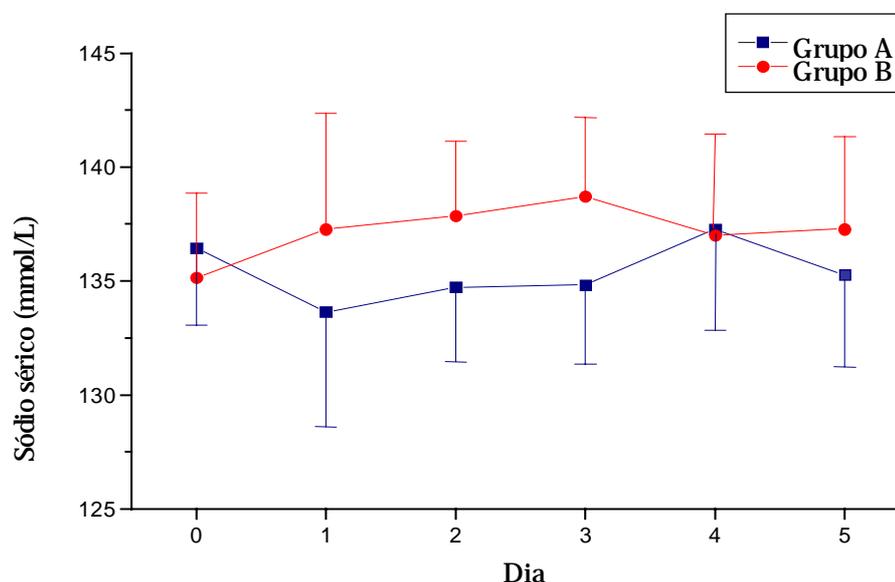


Figura 6-Valores do sódio sérico em cada tempo e grupo.

Tabela 7-Valores do sódio sérico (mEq/L) em cada tempo e grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=11)	D0	136,45	3,39
	D1	133,80	5,03
	D2	134,41	3,27
	D3	134,70	3,46
	D4	137,04	4,43
	D5	134,93	4,04
B (n=7)	D0	135,14	3,72
	D1	137,02	5,06

D2	138,35	3,29
D3	138,89	3,47
D4	137,35	4,45
D5	137,82	4,05

*estimada pelo modelo quando o sódio sérico no D0 = 135,94

Quando foram estudadas as alterações do sódio sérico (hiponatremia ou hipernatremia) em cada dia do pós-operatório, através do Teste Exato de Fisher, observou-se maior incidência de hiponatremia (sódio sérico menor que 135mEq/L) no D1, quando 12/30 pacientes (40%) apresentaram hiponatremia, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

No pré-operatório (D0), 10/30 pacientes (33,3%) apresentaram hiponatremia que foi maior no grupo B, no qual 6/11 pacientes (54,5%) apresentaram-na, comparado ao grupo A, no qual 4/19 pacientes (21%) apresentaram tal distúrbio no pré-operatório. Porém, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,1081$).

A hiponatremia ocorreu em 19/30 pacientes (63,3%) e no grupo A 12/19 pacientes (63,2%) apresentaram-na no pós-operatório e no grupo B, 7/11pacientes (63,6 %).

A hipernatremia (sódio sérico maior que 146mEq/L) ocorreu em 2/30 pacientes (6,7%) no pós-operatório (D1-D5) de pacientes do grupo A, não tendo sido observada no pré-operatório.

4.2.2-Osmolaridade sérica (valor normal: 275- 295mOsm/kg H₂O)

A figura 7 e tabela 8 demonstram a média dos valores da osmolaridade sérica com os respectivos desvios-padrão dos pacientes dos grupos A e B, no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D4), corrigindo-os para a covariável (dosagem da variável no D0).

Não houve diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo ($p=0,7697$) ou entre os grupos ($p=0,4101$). A medida da osmolaridade no D0 não influenciou na medida dos outros dias ($p=0,7945$).

Conforme pode-se observar na figura 7 e tabela 8, os valores médios de osmolaridade sérica mantiveram-se abaixo do normal durante praticamente todos os dias do pós-operatório, sendo que já apresentavam-se diminuídos no pré-operatório dos pacientes de ambos os grupos. O menor valor de osmolaridade sérica foi observado no D3 em ambos os grupos ($264,69 \pm 12,71$ no grupo A e $265,07 \pm 13,18$ no grupo B).

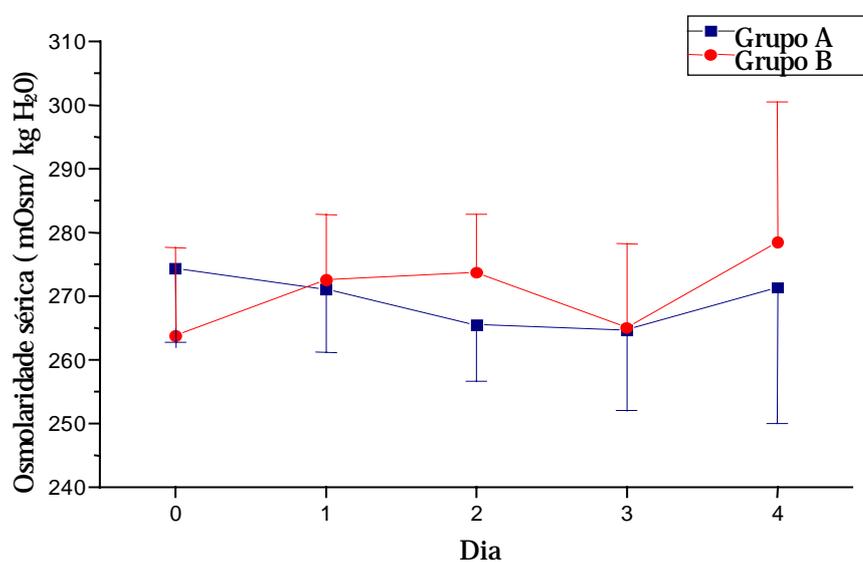


Figura 7-Valores da osmolaridade sérica em cada tempo e grupo.

Tabela 8-Valores da osmolaridade sérica (mOsm/kg H₂O) em cada tempo e grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=14)	D0	274,36	11,53
	D1	271,08	9,89
	D2	265,52	8,84
	D3	264,69	12,71
	D4	271,34	21,29
B (n=5)	D0	263,80	13,86
	D1	272,58	10,25
	D2	273,75	9,17
	D3	265,07	13,18

*estimada pelo modelo quando a osmolaridade no sangue no D0 = 271,58

4.2.3-Sódio urinário (valor normal: 20- 110mEq/12h)

A figura 8 e tabela 9 demonstram a média dos valores de sódio, em urina de 12 horas, com os respectivos desvios-padrão dos pacientes dos grupos A e B, no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D4), corrigindo-os para a covariável (dosagem da variável no D0).

Através da análise de variância para medidas repetidas com covariável, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas do sódio urinário entre os grupos ($p=0,3788$) ou ao longo do tempo no pós-operatório ($p=0,5992$), sendo que a medida no D0 (covariável) não influenciou a medida nos outros dias ($p=0,7144$).

Porém, através do teste de Wilcoxon para amostras relacionadas, obteve-se diferença significativa entre o sódio urinário no D1 comparado ao D0 ($p=0,0391$) e entre o D4, comparado ao D0 ($p=0,0156$), no grupo A. Não houve diferenças significativas entre os referidos dias no grupo B ($p=0,2500$ e $p=0,8438$, respectivamente).

Conforme pode-se observar na figura 8 e tabela 9, os valores médios de sódio urinário mostraram-se aumentados durante todo o período pós-operatório (D1- D4) nos pacientes de ambos os grupos. No grupo A, o valor médio no pré-operatório, mostrou-se normal ($70,58\pm 49,52$), havendo aumento até o D2 ($330,02\pm 181,82$), e tendência à queda a partir deste dia, porém ainda mantendo valores aumentados durante todos os dias do pós-operatório. No grupo B, os valores médios apresentaram elevação desde o pré-operatório ($209,75\pm 163,98$) até o D1 ($282,06\pm 118,77$), seguido de queda, porém mantendo valores aumentados.

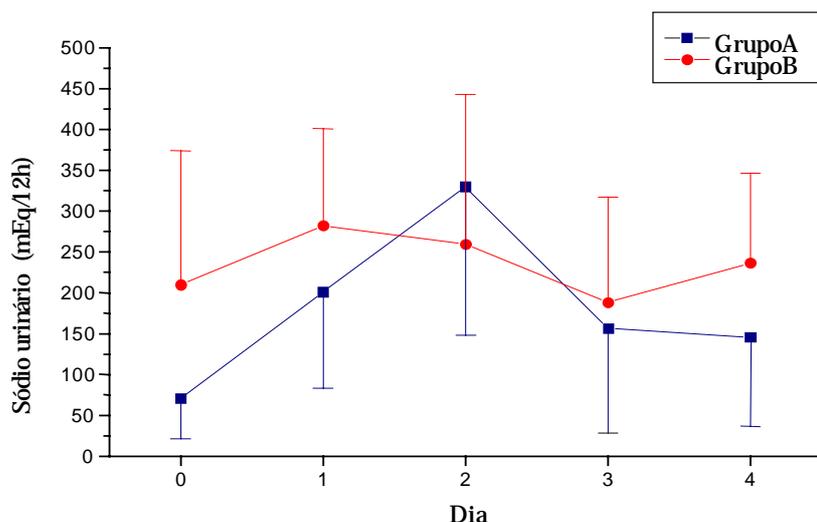


Figura 8-Valores sódio urinário em cada tempo e grupo.

Tabela 9-Valores do sódio urinário (mEq/12h) em cada tempo e grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=9)	D0	70,58	49,52
	D1	200,83	117,62
	D2	330,02	181,82
	D3	156,53	127,95
	D4	145,76	109,10
B (n=8)	D0	209,75	163,98
	D1	282,06	118,77
	D2	259,35	183,59
	D3	188,28	129,20
	D4	236,28	236,28

*estimada pelo modelo quando o sódio urinário- D0 = 136,07

As alterações do sódio urinário foram estudadas em cada dia, isoladamente, através do Teste de Fisher. A maior incidência de natriurese (sódio urinário >110mEq/12h) foi observada no D2 (85,7%) e D1 (84%), sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,4912$ e $p=0,7302$). A natriurese também foi observada no pré-operatório (D0) em 34,6% dos pacientes, com

discreto predomínio no grupo B (36,4%) sobre o A (33,3%), porém sem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,2180$).

A natriurese foi observada em 28/30 pacientes (93,3%) no pós-operatório, sendo que no grupo A 19/19 pacientes (100%) apresentaram natriurese no período pós-operatório e, no grupo B, 9/11pacientes (81,8%).

4.2.4-Osmolaridade urinária (valor normal: 300- 900mOsm/kg H₂O)

A figura 9 e tabela 10 demonstram a média dos valores da osmolaridade urinária com os respectivos desvios-padrão nos pacientes dos grupos A e B, no pré-operatório (D0) e pós- operatório (D1- D4), corrigindo-os para a covariável (dosagem do mesmo no D0).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes no pós-operatório, ao longo do tempo ($p=0,0928$), sendo que a medida da osmolaridade urinária no D0 (covariável) não influenciou nas medidas dos demais tempos ($p=0,3005$). Porém, houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,0384$).

Através da figura 9 e tabela 10, pode-se observar que os valores médios de osmolaridade urinária mantiveram-se dentro de níveis normais no pré e pós-operatório, tendo atingido os menores valores no D2 ($421,53\pm 107,81$), em pacientes do grupo A, e no D3 ($303,53\pm 107,82$), em pacientes do grupo B.

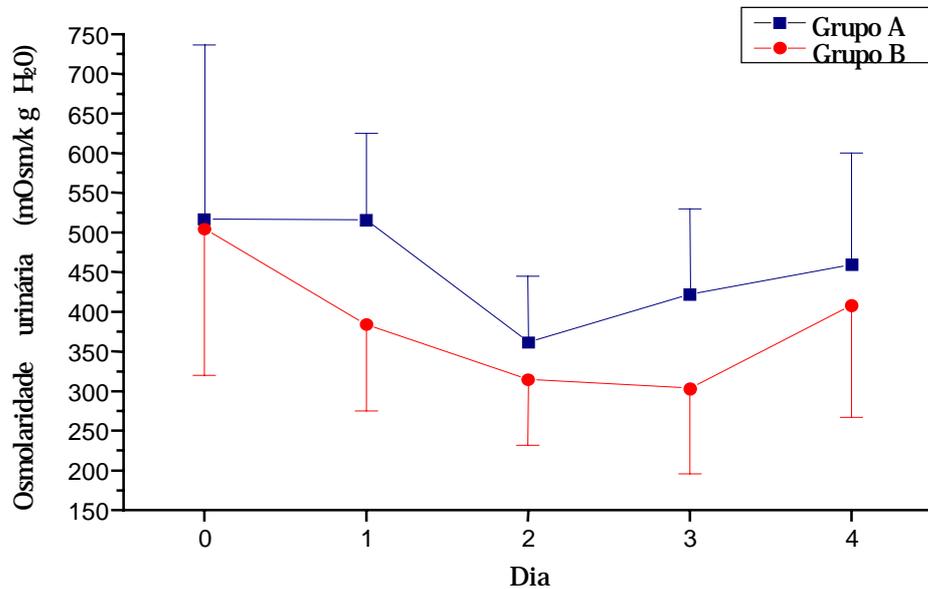


Figura 9-Valores da osmolaridade urinária em cada tempo e grupo.

Tabela 10-Valores da osmolaridade urinária (mEq/kg H₂O) em cada tempo e grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=10)	D0	516,80	219,53
	D1	515,99	109,34
	D2	361,41	83,41
	D3	421,82	107,81
	D4	459,72	140,88
B (n=9)	D0	504,33	183,97
	D1	384,01	109,35
	D2	314,88	83,42
	D3	303,53	107,82
	D4	407,98	140,88

*estimada pelo modelo quando osmolaridade urinária no D0 = 510,89

4.2.5-Volume urinário (normal: 525- 1050mL/12h)

A figura 10 e tabela 11 demonstram a média dos valores do volume urinário de 12 horas com os respectivos desvios-padrão dos pacientes dos grupos A

e B, no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5), corrigindo-os para a covariável.

Através da análise de variância, não se observaram efeito do tempo ($p=0,3794$), do grupo ($0,4736$) e da covariável ($p=0,6544$) sobre o volume urinário.

Pode-se observar que o volume urinário (em 12h) manteve-se aumentado no pré-operatório e durante todo o período pós-operatório em ambos os grupos. Observou-se valores médios máximos no D3 ($3022,55\pm 1905,79$) de pacientes do grupo B e no D2 ($2419,95\pm 794,01$) de pacientes do grupo A.

As alterações do volume urinário foram estudadas em cada dia isolado, através do Teste Exato de Fisher, e a maior incidência de poliúria (volume urinário maior ou igual a 1050mL/12h) ocorreu no D2, quando 100% dos pacientes, em ambos os grupos, apresentaram volume urinário maior ou igual a 1050mL em 12 horas. No pré-operatório, em média, 50% dos pacientes já apresentavam poliúria, sendo discretamente maior no grupo B (54,5%) que no A (46,1%).

De um modo geral, todos os pacientes (100%) apresentaram poliúria, em pelo menos um dos dias do pós-operatório.

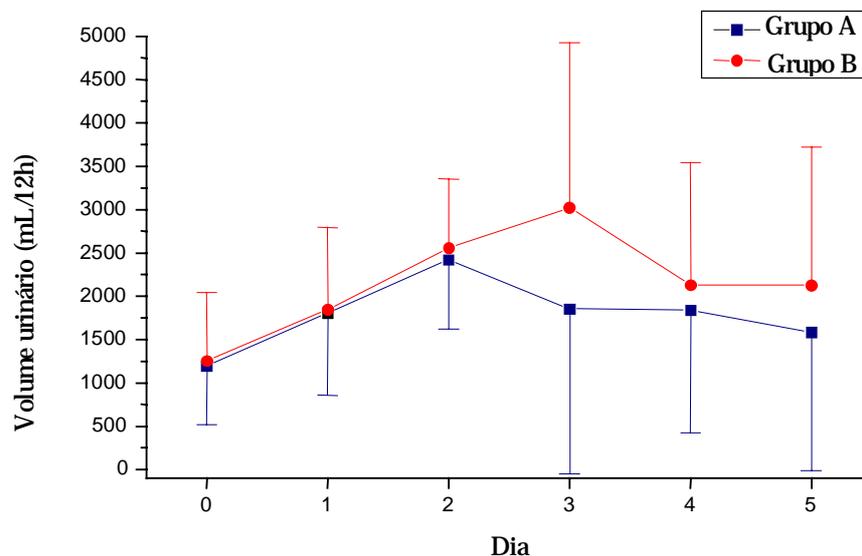


Figura 10-Valores do volume urinário de 12horas em cada tempo e grupo.

Tabela 11-Valores do volume urinário (mL/12h) em cada tempo grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=7)	D0	1197,14	682,56
	D1	1807,28	946,75
	D2	2419,95	794,01
	D3	1854,95	1905,90
	D4	1839,89	1413,13
	D5	1585,74	1597,19
B (n=8)	D0	1255,00	793,60
	D1	1847,38	946,69
	D2	2558,79	793,97
	D3	3022,55	1905,79
	D4	2128,84	1413,05
	D5	2124,98	1597,09

*estimada pelo modelo quando volume urinário D0=1228

4.3-AVALIAÇÃO DA ARGININA VASOPRESSINA (valor normal: 0,5-5,0pg/ml)

A figura 11 e tabela 12 demonstram a média dos valores da arginina-vasopressina plasmática (AVP) e os seus respectivos desvios-padrão nos pacientes dos grupos A e B, no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5), corrigindo-os para a covariável.

A média dos valores da AVP plasmática, para os dois grupos, mostrou-se discretamente mais elevada no D1, embora se mantivesse ainda dentro dos níveis da normalidade ($3,15 \pm 6,19$ no grupo A e $1,83 \pm 6,2$ no grupo B). Porém, não houve influência significativa do tempo ($p=0,9219$), nem da covariável, na dosagem dos demais dias ($p=0,7075$). Também, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,6082$).

Quando foram analisadas as alterações na dosagem da AVP plasmática em cada dia isolado, através do teste Exato de Fisher, observou-se que 9/30 pacientes (30%) apresentaram valores diminuídos de AVP plasmática no pré-operatório, caracterizando o *Diabetes Insípídis* e nenhum paciente apresentou valores aumentados da mesma no pré-operatório, o que caracterizaria a SIADH. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p= 1,0000$).

No pós-operatório, a maior incidência de valores diminuídos de AVP plasmática (DI) ocorreu no D3 em 8/30 pacientes (26,7%), sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p= 0,4917$). A maior incidência de valores aumentados de AVP plasmática (SIADH) ocorreu no D1 em 2/30 pacientes (6,7%), também sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,4512$).

Valores de AVP plasmática diminuídos foram observados em 14/30 pacientes (46,7%) durante o período pós-operatório, sendo que no grupo A 9/19 pacientes (47,4%) apresentaram valores diminuídos de AVP e, no grupo B, 5/11 pacientes (45,4%). Valores de AVP plasmática aumentados foram observados em 3/30 pacientes (10%), sendo que no grupo A 1/19 pacientes (5,3%) apresentaram valores aumentados de AVP e, no grupo B, 2/11 pacientes (18,2%).

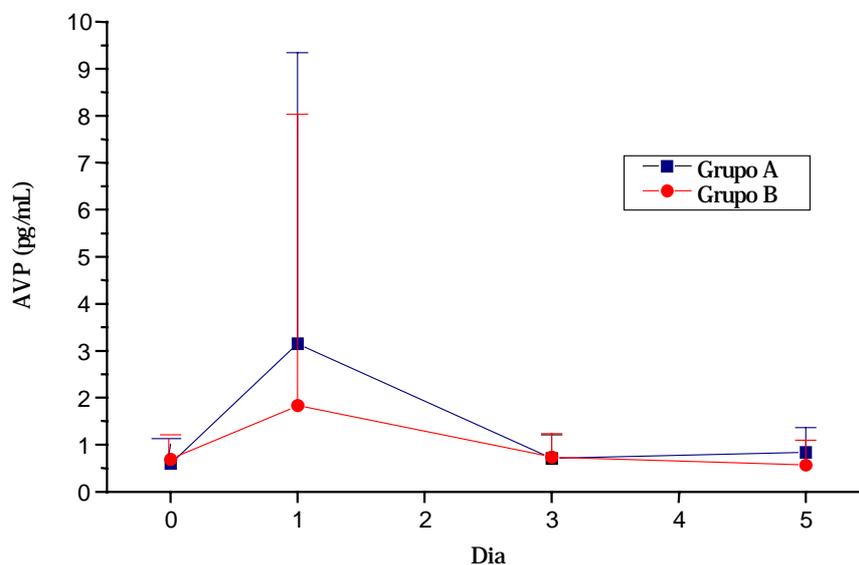


Figura 11-Valores da arginina-vasopressina (AVP) plasmática em cada tempo e grupo.

Tabela 12-Valores da AVP plasmática (pg/mL) em cada tempo e grupo.

Grupo	Dia	Média*	Desvio-padrão
A (n=13)	D0	0,60	0,41
	D1	3,15	6,19
	D3	0,71	0,50
	D5	0,84	0,53
B (n=8)	D0	0,69	0,52
	D1	1,83	6,20
	D3	0,74	0,50
	D5	0,57	0,53

*estimada pelo modelo quando AVP no D0=0,631

4.4-AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DOS PACIENTES E DIAGNÓSTICO DAS ALTERAÇÕES HIDROELETROLÍTICAS

A descrição abaixo corresponde às alterações hidroeletrólíticas e de AVP plasmática ocorridas no pós operatório de cada paciente, dentro do grupo a que pertencem e permitem, na tentativa de se fazer o diagnóstico diferencial da

Síndrome Perdedora de Sal, Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético e *Diabetes Insípida*, com base nos critérios diagnósticos descritos anteriormente.

Os dados referentes a cada paciente encontram-se em tabelas individuais em anexo.

4.4.1-Grupo A

O paciente A1 apresentou significativo aumento dos níveis de AVP no D1 (27,5pg/mL), coincidindo com hiponatremia (133mEq/L). Apresentou, também, natriurese no D2 e D3 (222 e 191mEq/12h, respectivamente), não tendo sido mensurado o sódio urinário no D1. Houve normalização do sódio sérico a partir do D2 e da AVP sérica a partir do D3. O balanço hídrico acumulado foi positivo (+550mL) no final dos cinco dias pós-operatórios. Estes dados sugerem que o paciente apresentou SIADH no pós-operatório, imediato que foi corrigido rapidamente, podendo tratar-se apenas de uma resposta fisiológica e, portanto apropriada ao estresse cirúrgico.

O paciente A2 apresentou valor de AVP pré-operatório inferior ao da normalidade (0,4pg/mL). No pós-operatório, apresentou natriurese no D1 (sódio urinário = 169mEq/12h), D2 (332mEq/12h), D3 (193mEq/12h) e D5 (368mEq/12h) acompanhada de hiposmolaridade sangüínea a partir do D1 e balanço hídrico acumulado negativo de 530mL ao final do 4º dia pós-operatório. Porém não se observou hiponatremia e alteração dos níveis de AVP, sugerindo DI pré-operatório e SPS no pós-operatório.

A paciente A3 apresentou valor de AVP pré-operatório inferior ao da normalidade (<0,15pg/mL). No pós-operatório, apresentou aumento do volume urinário com balanço hídrico negativo no D2 e D3, acompanhado de natriurese nestes mesmos dias (203 e 128mEq/12h, respectivamente), não tendo sido observadas alterações nos valores de sódio sérico. Porém, houve queda do valor de AVP no D5. Isto sugere DI pré-operatório, SPS no pós-operatório associado a uma tendência a DI no 5º dia pós-operatório.

A paciente A4 evoluiu no pós-operatório com aumento do volume urinário e balanço hídrico acumulado negativo (-3750mL) associado à hiposmolaridade sérica, natriurese no D1, D3, D4 e D5 (265, 449, 202, 226mEq/12h, respectivamente), com hiponatremia no D3. Concomitantemente, apresentou diminuição dos valores de AVP no D3 e D5 (0,4pg/mL em ambos os dias). Isto sugere a presença de uma associação entre a SPS e DI.

A paciente A5 apresentou, no D1, valor de AVP inferior ao da normalidade (<0,15pg/mL), acompanhado de poliúria e natriurese no D1 e D2 (213 e 141mEq/12h, respectivamente). Não foram observadas alterações do sódio sérico. Estes dados sugerem a ocorrência de DI associada a SPS, que foram corrigidos rapidamente.

O paciente A6 apresentou redução dos níveis de AVP e aumento do volume urinário a partir do D1, associada a natriurese no D1, D2 e D4 (136, 552mEq/12h e 322mEq/12h, respectivamente) e hiponatremia (sódio sérico=129mEq/L) no D2, com normalização dos níveis de AVP no D5, após ter recebido DDAVP intra-nasal. Isto sugere o desenvolvimento da SPS em paciente com DI.

A paciente A7 evoluiu com poliúria no pós-operatório e natriurese no D1 (117mEq/12h) e D2 (180mEq/12h), com tendência a aumento do sódio sérico a partir do D1 (148mEq/L), acompanhada de hiperosmolaridade sérica, não havendo alterações nos níveis de AVP sérica. Clinicamente, evoluiu com complicações decorrentes da cirurgia (sangramento), morte encefálica e óbito. Estas alterações sugerem SPS e hipernatremia iatrogênica no D1.

A paciente A8 evoluiu com poliúria e balanço hídrico acumulado negativo (-1078mL) durante o pós-operatório, associada a natriurese no D1, D2, D3, D4 e D5 (266mEq/12h, 376mEq/12h, 113mEq/12h, 123mEq/12h e 161mEq/12h), hiponatremia (sódio sérico=133mEq/L) no D1 e hiposmolaridade sérica. Houve redução dos níveis de AVP sérica até valores abaixo da normalidade (<0,15pg/mL) no D5, caracterizando o desenvolvimento de DI em um paciente com SPS.

O paciente A9 apresentou hiponatremia e hiposmolaridade sérica durante todo o período pós-operatório, associado a natriurese no D1 (284mEq/12h), D2 (121mEq/12h) e D3 (156mEq/12h). Não houve alteração dos níveis séricos de AVP, o que caracteriza a ocorrência da SPS no pós-operatório.

A paciente A10 apresentou poliúria em todo o período pós-operatório, hiponatremia e hiposmolaridade sérica de difícil correção a partir do D2, atingindo nível de sódio sérico de 127mEq/L no D5, associados a natriurese no D1 (287mEq/12h), D2 (236mEq/12h), D3 (186mEq/12h), D4 (302mEq/12h) e D5 (188mEq/12h), mantendo níveis normais de AVP. Estes resultados sugerem a presença de SPS no pós-operatório.

O paciente A11 apresentou níveis de AVP abaixo da normalidade (<0,15pg/mL), poliúria, hiponatremia (131mEq/L), hiposmolaridade sérica e natriurese (292mEq/12h) no pré-operatório. Evoluiu com manutenção da poliúria, hiponatremia e hiposmolaridade de difícil correção, atingindo nível sérico de sódio de 126mEq/L no D5, associada a natriurese importante no D1 (672mEq/12h), D2 (462mEq/12h), D4 (525mEq/12h) e D5 (375mEq/12h), não tendo sido dosado o sódio urinário no D3. Os níveis de AVP plasmática permaneceram normais no pós-operatório. Isto sugere uma associação de SPS e DI no pré-operatório e ocorrência da SPS importante no pós-operatório. O paciente evoluiu para o óbito.

A paciente A12 apresentou poliúria e natriurese no D2 (111mEq/12h), D3 (163meq/12h) e D4 (172mEq/12h), acompanhados de aumento da osmolaridade sérica no D2 e D3 devido à hiperglicemia, mantendo sódio normal nestes dias (137mEq/L e 139mEq/L, respectivamente). Não houve alteração da AVP plasmática neste período. Estes dados sugerem a SPS no pós-operatório.

O paciente A13, desde o pré-operatório, mostrou níveis de AVP inferiores à normalidade associado à poliúria. Os níveis de AVP plasmática mantiveram-se diminuídos no D1 (0,4pg/mL) e D3 (0,15pg/mL). A natriurese esteve presente no D2 (504mEq/12h) e D3 (291meq/12h), acompanhada de redução de sódio e osmolaridade plasmáticos no D3 e D4. Isto sugere SPS

associada a DI no pós-operatório e que estava presente desde o pré-operatório.

A paciente A14 mostrava níveis de AVP baixos no pré-operatório (0,2pg/mL). No pós-operatório, evoluiu com natriurese no D2 (331mEq/12h), D3 (422mEq/12h), D4 (118mEq/12h) e D5 (162mEq/12h), acompanhada de hiponatremia no D1, D2 e D3, com redução da osmolaridade sérica nestes dias e normalização da AVP. Após correção da hiponatremia, no D4 apresentou hipernatremia (sódio sérico=148mEq/L), sem alteração da AVP plasmática. Evoluiu com sangramento em leito cirúrgico (parietal esquerdo) no primeiro dia pós-operatório e AVCI em todo hemisfério esquerdo, com desvio de linha média, no D2. Isto sugere SPS, seguindo-se de hipernatremia iatrogênica por hipercorreção de hiponatremia. A isquemia cerebral não pode ser atribuída a hipovolemia, já que a SPS foi adequadamente tratada com reposição hidrossalina, apresentando balanço hídrico acumulado positivo.

O paciente A15 apresentou diminuição de AVP no D1 (0,3pg/mL) e poliúria (volume urinário= 3000mL/12h) com balanço hídrico negativo (-1580 mL/12h). Apresentou natriurese no D1 (216mEq/12h), D2 (252 mEq/12h), D3 (194mEq/12h), D4 (117mEq/12h) e D5 (111mEq/12h). A hiponatremia e a poliúria mantiveram-se em todos os dias do pós-operatório até o D5, com normalização dos níveis de AVP. Sugere-se a presença de SPS em todos os dias do pós-operatório e DI no D1.

A paciente A16 apresentou baixos níveis de AVP no D1 (0,4 pg/mL), D3 (0,2pg/mL) e D5 (0,3pg/mL) associados à poliúria, natriurese e hiposmolaridade sérica. O sódio sérico mostrou-se diminuído no D1 e normal nos demais dias, não havendo dosagem do mesmo no D2. Isto sugere a associação de DI com SPS.

O paciente A17 mostrou níveis de AVP inferiores ao da normalidade desde o pré-operatório (0,15pg/mL), mantendo o mesmo nível até o D3, não tendo sido realizado sua dosagem no D5. Apresentou discreto aumento do volume urinário e natriurese no D3 (130mEq/12h), sem alteração dos níveis de sódio

sérico. Estes dados são compatíveis com DI em todos os dias do pós-operatório, estando presente desde o pré-operatório, associado a SPS no D3 .

A paciente A18 apresentou hiponatremia desde o pré-operatório, mantendo-se nos dias D1 (133mEq/L) e D3 (132mEq/L), associada a natriurese no D1 (225mEq/12h), D2 (338mEq/12h), D3 (150mEq/12h) e D4 (237mEq/12h) e aumento do volume urinário, sem alterações da AVP plasmática. Isto sugere a presença de SPS no pós-operatório.

O paciente A19 apresentou poliúria e natriurese desde o pré-operatório, mantendo-se no D1 (122mEq/12h), D2 (564mEq/12h), D4 (127mEq/12h) e D5 (137mEq/12h), sem alteração significativa do sódio sérico e dos valores de AVP plasmática. Sugere-se a presença de SPS desde o pré-operatório e que se manteve no pós-operatório.

4.4.2-Grupo B

A paciente B1 apresentou aumento do volume urinário durante todos os dias do pós-operatório, com balanço hídrico acumulado negativo (- 4760mL) associado à natriurese no D2 (303mEq/12h), D3 (380mEq/12h), D4 (221mEq/12h) e D5 (156mEq/12h), sem alterações do sódio sérico, osmolaridade sérica e da AVP plasmática. Estes dados sugerem a ocorrência da SPS.

A paciente B2 apresentou hiponatremia no D3 (134mEq/L) e D4 (132mEq/L), com tendência a discreta poliúria e natriurese no D1 (138mEq/12h), D2 (199mEq/12h), D4 (152mEq/12h) e D5 (173mEq/12h), porém sem alterações da AVP plasmática, sugerindo a presença de SPS no pós-operatório.

A paciente B3 apresentou nível de AVP abaixo do normal (0,15pg/mL) associado à poliúria (1800mL/12h) e natriurese (273mEq/12h), porém com sódio sérico normal no pré-operatório. Evoluiu com normalização da AVP no D1, porém mantendo poliúria e natriurese em todos os dias do pós-operatório. Apresentou nova queda da AVP (0,4pg/mL) no D3. Estes dados sugerem a ocorrência de DI associado a SPS no pré-operatório e SPS seguida de DI no pós-operatório.

O paciente B4 apresentou hiponatremia desde o pré-operatório (128mEq/L) que se manteve até o D1 (133mEq/L), associado a uma tendência à poliúria. A poliúria manteve-se no pós-operatório, acompanhada de balanço hídrico acumulado positivo (+4285mL). Os níveis de AVP mantiveram-se normais até o D3, quando apresentou aumento do mesmo para 8,2pg/mL. O sódio urinário não foi mensurado no D1 e D4, porém apresentou-se normal no D2 e D3. O paciente evoluiu para óbito no D4. Estes dados sugerem a ocorrência de SIADH no pós-operatório.

A paciente B5 apresentou hiponatremia (133mEq/L) associada à poliúria (2400mL/12h), natriurese (475mEq/12h) e hiposmolaridade sérica (252mOsm/kgH₂O) no pré-operatório. A hiponatremia manteve-se no D1, normalizando-se posteriormente, porém mantendo hiposmolaridade sérica até o D5. A natriurese manteve-se no D1 (387mEq/12h), D2 (174mEq/12h) e D4 (200mEq/12h), associada a queda no nível de AVP para nível abaixo do normal (<0,15pg/mL) no D3. Fica caracterizado, portanto, a SPS desde o pré-operatório, associada ao DI no D3.

A paciente B6 apresentou hiponatremia (129 mEq/L) no pré-operatório, sem alterações do sódio urinário e AVP plasmática. Apresentou elevação da AVP no D1 (8,5pg/mL) com níveis normais no D3 e D5, não tendo sido observada natriurese no momento do aumento da AVP. Porém, não foi dosado o sódio urinário nos demais dias do pós-operatório devido a prejuízo na coleta da urina a partir do D2. O sódio sérico manteve-se normal até o D5, quando apresentou queda para 133mEq/L. Estes dados sugerem SIADH, podendo tratar-se apenas de uma resposta fisiológica ao estresse cirúrgico.

O paciente B7 manifestou poliúria desde o D1, com aumento progressivo até o D3, quando chegou a urinar 8000 mL nas 12h noturnas, associada a PVC baixa (6mmHg), balanço hídrico acumulado negativo de 6780mL no final do D5 e natriurese importante durante todos os dias do pós-operatório, chegando a 792mEq de sódio em urina de 12 horas. A AVP apresentou nível abaixo do normal (0,3pg/mL), de forma isolada, no D3. Não houve alterações do sódio sérico no pós-operatório. O paciente foi tratado empiricamente com DDAVP (acetato de

desmopressina) e evoluiu com AVCI importante, comprovado por tomografia computadorizada de crânio. Sugere-se a presença de SPS importante e DI associado no 3º dia pós-operatório, e que não foram tratados adequadamente.

O paciente B8 apresentou nível baixo de AVP no pré-operatório (0,4pg/mL), associado à poliúria (1600 mL/12h) e natriurese (275 mEq/12h). Evoluiu com natriurese no D1 (361mEq/12h), D2 (316mEq/12h), D3 (169mEq/12h), D4 (205mEq/12h) e D5 (440mEq/12h), associada à poliúria no D1, D2, D3 e D5 e hiponatremia no D1 (131mEq/L), corrigida nos demais dias. Apresentou nova queda do nível de AVP (0,15pg/ml) no D5. Isto sugere a ocorrência de SPS no pós-operatório e associação de DI no 5º dia pós-operatório.

A paciente B9 apresentou no pré-operatório e no D1 níveis baixos de AVP (<0,15 e 0,4pg/mL, respectivamente), acompanhados de poliúria apenas no pós-operatório e natriurese no D1 (240 mEq/12h), D3 (207mEq/12h) e D5 (146mEq/12h), sem alterações do sódio sérico. Estes dados sugerem a presença de DI desde o pré-operatório e associação de DI, rapidamente corrigido, e SPS no pós-operatório.

A paciente B10 apresentou hiponatremia (129mEq/L) sem natriurese no pré-operatório. Evoluiu no pós-operatório com poliúria e manutenção da hiponatremia, associadas à natriurese no D1 (367mEq/12h), D3 (252mEq/12h) e D4 (236mEq/12h), quando recebeu alta hospitalar. Os valores de AVP mantiveram-se dentro dos valores de normalidade. Estes dados são compatíveis com SPS.

O paciente B11 também apresentou poliúria (1700mL/12h) e natriurese (375mEq/12h) desde o pré-operatório. A poliúria manteve-se no pós-operatório, acompanhada de natriurese no D1 (358mEq/12h), D2 (245mEq/12h), D3 (227mEq/12h) e D4 (233mEq/12h), quando o paciente recebeu alta hospitalar. Houve discreta queda do sódio sérico no D3 para valor abaixo da normalidade (134mEq/L), porém, o sódio sérico não foi dosado no D4 por problemas técnicos. Não houve alterações nos níveis de AVP. Estes dados sugerem SPS no pós-operatório.

As alterações hidroeletrólíticas, principalmente do sódio, e de AVP plasmática descritas em cada paciente e que permitiram o diagnóstico diferencial das síndromes envolvidas, encontram-se esquematizadas na tabela 13 abaixo.

Quadro 3-Alterações do sódio e de AVP plasmática com os respectivos diagnósticos das síndromes envolvidas em pacientes de ambos os grupos.

Paciente	Hiponatremia	Hipernatremia	Natriures	↓AVP	↑AVP	Diagnóstico
A1	X		X		X	SIADH
A2			X			SPS
A3			X	X		SPS + DI
A4	X		X	X		SPS + DI
A5			X	X		SPS + DI
A6	X		X	X		SPS + DI
A7		X	X			SPS
A8	X		X	X		SPS + DI
A9	X		X			SPS
A10	X		X			SPS
A11	X		X			SPS
A12			X			SPS
A13	X		X	X		SPS + DI
A14	X	X	X			SPS
A15	X		X	X		SPS + DI
A16	X		X	X		SPS + DI
A17			X	X		SPS + DI
A18	X		X			SPS
A19			X			SPS
B1			X			SPS
B2	X		X			SPS
B3			X	X		SPS + DI
B4	X				X	SIADH
B5	X		X	X		SPS + DI
B6	X				X	SIADH
B7			X	X		SPS + DI
B8	X		X	X		SPS + DI
B9			X	X		SPS + DI
B10	X		X			SPS
B11	X		X			SPS

4.5-DISTRIBUIÇÃO DAS SÍNDROMES ENTRE OS GRUPOS

Através da análise hidroeletrólítica, especificamente do sódio, e do comportamento da AVP plasmática durante o período pós-operatório, pôde-se identificar a presença da SPS isolada, e em associação ao DI, e da SIADH nos pacientes de ambos os grupos.

No grupo A, composto por 19 pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral, nove desenvolveram SPS, nove apresentaram tanto DI quanto SPS e um apresentou SIADH.

No grupo B, composto por 11 pacientes submetidos à clipagem de aneurisma cerebral, quatro desenvolveram SPS, cinco apresentaram associação de DI e SPS e dois apresentaram SIADH.

A tabela 13 representa a distribuição das síndromes por grupo, sendo possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,7737$) da distribuição das síndromes nos grupos A e B. Isto permite-nos agrupá-los de forma em um único grupo. Assim, observa-se que dentre os 30 pacientes, 27 desenvolveram SPS, sendo que 13 desenvolveram apenas SPS e 14 apresentaram SPS associada a DI. Nenhum paciente apresentou DI isoladamente e três apresentaram SIADH.

A figura 12 ilustra a distribuição da SPS, SPS associada ao DI (SPS + DI) e SIADH entre os pacientes de ambos os grupos.

Tabela 13-Distribuição das síndromes entre os grupos.

	SPS	SPS + DI	DI	SIADH
Grupo A	9	9	0	1
Grupo B	4	5	0	2
Total	13	14	0	3
%	43,3	46,7	0	10

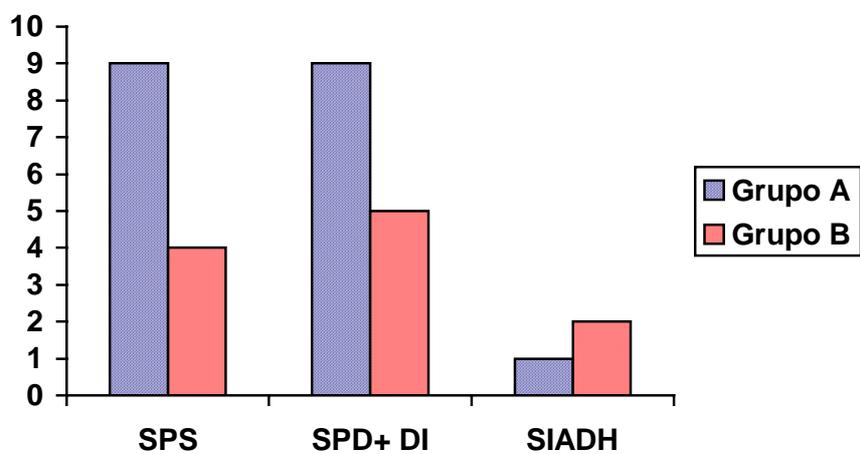


Figura 12-Distribuição das síndromes entre os grupos.



5-DISCUSSÃO

Foram avaliados, prospectivamente, sódio e osmolaridade séricos e urinários, volume urinário de 12 horas noturnas AVP plasmática no pré-operatório e durante os cinco primeiros dias do pós-operatório de 30 pacientes, dos quais 19 foram submetidos à ressecção de tumor cerebral (grupo A) e 11 à clipagem de aneurisma de artéria cerebral (grupo B). Entre os dados monitorizados destacam-se o sódio sérico, sódio urinário, volume urinário e AVP, por constituírem a base para o diagnóstico diferencial das síndromes que envolvem as alterações hidroeletrolíticas em questão. Analisou-se também cada paciente, individualmente, com suas respectivas alterações eletrolíticas, procurando-se estabelecer um diagnóstico para as mesmas.

A seguir, os resultados são discutidos com base em dados da literatura.

5.1-SÓDIO SÉRICO

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas do sódio sérico entre os grupos ($p = 0,0417$), com tendência a valores menores nos pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral (grupo A), sendo o menor valor encontrado no primeiro dia pós-operatório em pacientes deste grupo ($133,8 \pm 5,03$).

Também houve diferenças estatisticamente significativas do sódio sérico ao longo dos dias do pós-operatório ($p = 0,0411$), sendo mais chamativas entre o primeiro e quinto dias pós-operatórios ($p = 0,0326$) e entre o primeiro e o segundo ($p = 0,0050$).

Com relação às alterações dos valores do sódio sérico, pôde-se observar a presença de hiponatremia (sódio sérico $< 135\text{mEq/L}$) e hipernatremia (sódio sérico $> 146\text{mEq/L}$) nos pacientes.

5.1.1-Hiponatremia

A hiponatremia foi o distúrbio do sódio mais freqüentemente encontrado nesta casuística, tendo sido observada em 19/30 pacientes (63,3%), sendo que naqueles submetidos à ressecção de tumor 12/19 pacientes (63,2%)

apresentaram hiponatremia no pós-operatório, e naqueles submetidos à clipagem de aneurisma, 7/11 pacientes (63,6%) apresentaram hiponatremia.

A maior incidência de hiponatremia no pós-operatório ocorreu no D1, quando 12/30 pacientes (40%) apresentaram este distúrbio, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Vários autores têm relatado a incidência de hiponatremia em pacientes neurológicos. Assim, WIJDICKS et al. (1985b) observaram incidência de hiponatremia em 33% dos pacientes com HSA, DIRINGER et al. (1992) em 32% dos pacientes após HSA, KUROKAWA et al. (1996), também em estudo com HSA, observaram incidência de 29% e SANE et al. (1994) em 35% dos pacientes após ressecção transesfenoidal de tumor de hipófise. ISOTANI et al. (1994) observaram incidência um pouco maior (55%) de hiponatremia em pacientes com HSA, aproximando-se da incidência encontrada em nosso estudo, que foi de 63%.

Quanto ao tempo de aparecimento da hiponatremia, os presentes dados diferem dos encontrados na literatura. NELSON et al. (1984), em um modelo experimental de HSA em macacos, demonstraram a presença de hiponatremia a partir do quarto dia pós-operatório, atingindo os níveis mais baixos no quinto dia ($125,7 \pm 1,6 \text{ mEq/L}$). WIJDICKS et al. (1985a), em um estudo clínico que avaliou o volume plasmático de 21 pacientes com HSA, observaram que os pacientes tornaram-se hiponatrêmicos ($129\text{-}134 \text{ mEq/L}$), em média, sete dias (3–9 dias) após a HSA, mantendo-se por aproximadamente quatro dias (2-9 dias). DIRINGER et al. (1992), em um estudo com 19 pacientes vítimas de HSA, observaram que a hiponatremia ocorreu entre os dias 4 e 8 (média de seis dias) após a HSA. Neste estudo, observou-se hiponatremia a partir do primeiro dia pós-operatório, quando o sódio sérico apresentou o seu nível mais baixo ($133,80 \pm 5,03$) nos pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral.

A presença de hiponatremia em 10/30 dos pacientes incluídos neste estudo (33,3%), no pré-operatório, e a influência da dosagem do sódio sérico pré-operatório sobre as demais medidas no pós-operatório, observadas pela análise

estatística, podem ser atribuídas à presença de alterações neurológicas previamente ao procedimento cirúrgico (tumor ou HSA).

As causas mais comuns de hiponatremia em pacientes neurológicos são a Síndrome Perdedora de Sal, conforme sugerido por PETERS et al. (1950) e a Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético, conforme sugerido por BARTTER e SCHWARTZ (1967).

VINGERHOETS e TRIBOLET (1988) observaram duas formas de hiponatremia em pacientes com lesão cerebral grave: precoce e tardia. A hiponatremia precoce ocorreu entre os dias 1 e 3 após a lesão cerebral, e foi acompanhada de aumento dos níveis de AVP plasmática em relação à osmolaridade sérica. A hiponatremia tardia ocorreu após sete dias da lesão cerebral, associada a normalização dos níveis de AVP e natriurese, apesar de balanço de sódio negativo e restrição hídrica, sugerindo que a hiponatremia precoce é causada pela SIADH, e a tardia pela Síndrome Perdedora de Sal.

ISOTANI et al. (1994) estudaram 20 pacientes com HSA e observaram aumento dos níveis de plasmáticos de ANF e AVP entre os dias 0 e 2 após HSA. Os níveis de ANF mantiveram-se aumentados entre seis e 14 dias, porém os níveis de AVP normalizaram-se após a segunda semana, quando desenvolveu-se hiponatremia, sugerindo que a sua causa, nesses pacientes, seja a Síndrome Perdedora de Sal e não a SIADH e que o ANF pode ser o fator natriurético envolvido na Síndrome Perdedora de Sal.

BOUZARTH e SHENKIN (1982) acreditam que a hiponatremia no pós-operatório de neurocirurgia deve-se a grande infusão de líquidos em pacientes com níveis plasmáticos elevados de AVP devido ao estresse e sugerem que pacientes neurocirúrgicos requerem menor quantidade de líquido, considerando o cérebro como sendo apenas um pequeno terceiro espaço. Em um estudo com 70 pacientes portadores de trauma de crânio e restrição hídrica a um litro de solução salina 0,45% (hipotônica) durante 24 horas, observaram que 10 pacientes apresentaram hiponatremia dentro de 72h do início do estudo, sendo que 6/10 pacientes receberam administração prévia excessiva de líquido e 4/10 receberam terapia diurética por longo tempo, anteriormente.

CHUNG et al. (1986) estudaram 1088 pacientes em pós-operatório e observaram que 4,4% dos pacientes em geral e 24% dos pacientes neurocirúrgicos desenvolveram hiponatremia, documentando que após a anestesia e cirurgia, a AVP plasmática estava presente de forma não osmótica em todos os pacientes nos quais a mesma foi mensurada (15/1088), podendo durar até cinco dias. Isso sugere que o estado pós-operatório está associado à produção não osmótica de AVP e que, na sua presença, a administração de fluidos hipotônicos resulta em retenção hídrica e hiponatremia, já que 94% dos pacientes com esta alteração recebiam soro hipotônico.

GOWRISHANKAR et al. (1998) concluíram que a hiponatremia que ocorre no período pós-operatório agudo é, mais comumente, o resultado da infusão de líquido livre de eletrólitos e que sua retenção é devida à ação da AVP, podendo ocorrer também devido a um processo de "dessalinização", o qual gera água livre de eletrólitos através da excreção de grande quantidade de cloreto de sódio na urina, e da presença da AVP que previne a excreção de água livre de eletrólitos. Esses autores sugerem que o volume de solução salina isotônica infundido em pacientes neurocirúrgicos deve ser o mínimo possível para manter a hemodinâmica normal no intra e pós-operatórios, devendo também ser adequado ao porte do paciente.

No presente estudo, nenhum paciente recebeu líquido hipotônico excessivo e as reposições de sódio e de volume foram realizadas sempre que necessárias. Portanto, a hiponatremia, presente em 63,3% dos nossos pacientes durante o pós-operatório, não deve ter ocorrido de forma iatrogênica, conforme sugerido por BOUZARTH & SHENKIN (1982), CHUNG et al. (1986) e GOWRISHANKAR et al. (1998), devendo ser secundária à SPS ou à SIADH, desse modo, são necessários outros parâmetros para o diagnóstico diferencial da hiponatremia nesses pacientes.

5.1.2-Hipernatremia

A hipernatremia ocorreu em 6,7% dos pacientes no pós-operatório, tendo sido observada apenas naqueles submetidos a ressecção de tumor cerebral (grupo A). Portanto, houve uma prevalência da hiponatremia sobre a hipernatremia em nossos pacientes.

A prevalência da hiponatremia em pacientes neurológicos, também, foi relatada por BACIC et al. (1999) em um estudo com 224 pacientes submetidos a neurocirurgia devido a lesões cerebrais diversas causadas pela guerra, observando hiponatremia em 21/39 (53,8%) e hipernatremia em 18/39 (46,1%) deles, ambas acompanhadas de poliúria em todos os pacientes. Porém, nesse estudo, a incidência de hiponatremia foi inferior e a de hipernatremia foi superior às que encontramos na presente investigação.

A causa mais comum de hipernatremia em pacientes neurológicos é o *Diabetes Insipidus*, podendo ocorrer também de forma iatrogênica devido à hipercorreção de hiponatremia.

No presente estudo, a hipernatremia foi observada em 2/30 (6,7%) pacientes, de forma iatrogênica, sendo em um paciente, secundária à administração de líquidos hipertônicos, e no outro, secundária à reposição de sódio para correção de hiponatremia. Nenhum paciente apresentou hipernatremia associada a níveis diminuídos de AVP. Portanto, a hipernatremia nos pacientes ocorreu de forma iatrogênica, não sendo acompanhada de queda na dosagem de AVP plasmática que deveria estar presente no DI.

5.2-SÓDIO URINÁRIO

Neste estudo encontrou-se um aumento do sódio urinário no pós-operatório de ressecção de tumor e de clipagem de aneurisma.

No grupo de pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral, observaram-se valores médios normais de sódio urinário no pré-operatório, com elevação dos mesmos até o segundo dia pós-operatório, com discreta diminuição de seus valores a partir do terceiro dia, porém, ainda mantendo-se acima da normalidade. Houve diferenças estatisticamente significativas nas dosagens de

sódio urinário no primeiro e quarto dias pós-operatórios, quando comparados ao pré-operatório ($p=0,0391$ e $0,0156$, respectivamente).

No grupo de pacientes submetidos à clipagem de aneurisma, foram observados valores médios de sódio urinário já elevados no pré-operatório, com aumento no primeiro dia pós-operatório, porém mantendo-se acima da normalidade, não havendo diferenças estatisticamente significativas.

5.2.1-Natriurese (sódio urinário >110mEq/12h)

A natriurese foi observada em 28/30 pacientes (93,3%) no pós-operatório (D1- D5), com maior incidência no segundo e primeiro dias pós-operatório (85,7% e 84%, respectivamente), sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Observou-se também que a natriurese já estava presente no pré-operatório em 34,6% dos pacientes, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,2180$), provavelmente devido à presença de lesões neurológicas prévias (tumor ou HSA).

Nos pacientes submetidos à ressecção de tumor, a natriurese iniciou-se no primeiro dia pós-operatório, atingindo valores máximos no segundo dia ($330,02 \pm 181,02$) e nos pacientes submetidos à clipagem de aneurisma, a natriurese iniciou-se no pré-operatório, com aumento de seus níveis até o primeiro dia pós-operatório ($282,06 \pm 118,77$).

Em pacientes neurológicos a natriurese deve-se geralmente a SIADH, conforme descrito inicialmente por SCHWARTZ et al. (1957), ou à SPS, conforme descrito por PETERS et al. (1950) e confirmada por diversos outros autores posteriormente. Porém, os mecanismos envolvidos com a natriurese em ambas as situações ainda não estão completamente esclarecidos.

NELSON et al. (1984), em estudo experimental com HSA em nove macacos, observaram natriurese em 7/9 animais (77%) com duração de $4,4 \pm 0,4$ dias, precedendo a hiponatremia que se iniciou no quarto dia pós-operatório, não se correlacionando com a AVP. WIJDICKS et al. (1985a), em estudo de 21 pacientes com HSA, também observaram natriurese precedendo a hiponatremia e associada à depleção volêmica. Esses dados sugerem que a Síndrome Perdedora de Sal deve ser a principal causa de natriurese nesses pacientes.

Na presente pesquisa, a incidência de natriurese no pós-operatório (93,3%) foi maior que a observada por NELSON et al. (1984), diferindo também quanto ao tempo de início. Também, ao contrário dos achados de WIJDICKS et al.

(1985a), a natriurese neste estudo ocorreu de forma concomitante à hiponatremia (primeiro dia pós-operatório).

LAREDO et al. (1996) sugerem que, em pacientes neurocirúrgicos, a natriurese deve-se à expansão do volume extracelular através do excesso de administração de solução salina isotônica durante cirurgia ou à Síndrome Perdedora de Sal.

SCHWARTZ et al. (1967), em seus relatos originais sobre a SIADH, sugerem que a retenção hídrica sustentada devida ao aumento da secreção de AVP inibe a reabsorção tubular de sódio, elevando, assim, a excreção urinária deste eletrólito, e consideram a SIADH como causa da natriurese em pacientes neurológicos.

GOWRISHANKAR et al. (1998) sugerem que a causa da natriurese é o excesso de solução salina isotônica infundida no período pós-operatório agudo, expandindo o espaço extracelular e levando à natriurese fisiológica. Mesmo que solução livre de eletrólitos seja utilizada, o balanço de água positivo também é capaz de expandir o espaço extracelular podendo causar natriurese.

Ao contrário do que foi observado por GOWRISHANKAR et al. (1998), os pacientes do presente estudo não foram submetidos à expansão volêmica através do excesso de infusão de líquidos endovenosos e apenas 10% deles apresentaram aumento dos níveis de AVP plasmática, com provável diagnóstico de SIADH. Portanto, não se pode considerar que a causa da natriurese, nestes pacientes, seja decorrente de expansão volêmica conseqüente a excesso de líquido infundido, conforme sugerido por GOWRISHANKAR et al. (1998), ou do aumento da secreção de AVP (SIADH), conforme sugerido por SCHWARTZ et al. (1967).

Então, provavelmente, a causa de natriurese nestes pacientes seja a Síndrome Perdedora de Sal, através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, já que 90% deles apresentaram esse diagnóstico durante o período pós-operatório e 93,3% dos pacientes apresentaram natriurese no mesmo período.

5.3-VOLUME URINÁRIO

O volume urinário, em média, manteve-se elevado (poliúria) durante todos os dias do pós-operatório em ambos os grupos. Nos pacientes submetidos à ressecção de tumor cerebral, houve tendência a elevação do mesmo até o segundo dia pós-operatório, e queda a partir do terceiro dia. Nos pacientes submetidos à clipagem de aneurisma cerebral, houve tendência a elevação do volume urinário até o terceiro dia pós-operatório, seguido de queda a partir do quarto dia. Porém, não foram observados efeitos significativos do tempo e do grupo no volume urinário.

5.3.1-Poliúria (volume urinário maior ou igual a 1050mL/12h)

A presença de poliúria foi observada em todos os pacientes (100%) em, pelo menos um dia do pós-operatório, sendo a maior incidência no segundo dia pós-operatório (100%). Porém, a poliúria já estava presente no pré-operatório em 50% dos pacientes, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,6820$).

BACIC et al. (1999) estudaram 224 pacientes com lesão neurológica grave e monitorizaram o sódio sérico e o volume urinário em 39 deles. Todos os pacientes que foram submetidos à dosagem de sódio sérico apresentaram poliúria, sendo que 21/39 (53,85%) apresentaram hiponatremia e 18 (46,15%) apresentaram hipernatremia associadas. Também observaram maior incidência de poliúria no segundo dia pós-operatório de pacientes com hiponatremia (43%) e no terceiro dia pós-operatório de pacientes com hipernatremia (44%), com maior mortalidade nos pacientes que apresentaram maior poliúria e distúrbios do sódio.

A incidência de poliúria no presente estudo foi a mesma (100%) observada por BACIC et al. (1999) em pacientes com lesão cerebral grave submetidos à dosagem de sódio sérico. Também a maior incidência de poliúria nos pacientes do presente estudo foi observada no segundo dia pós-operatório, quando 100% deles apresentaram poliúria, assim como foi observado por esses autores em

pacientes com hiponatremia, apesar de terem encontrado incidência de apenas 43%.

As principais causas de poliúria em pacientes neurológicos são a Síndrome Perdedora de Sal e o Diabetes Insipidus, que podem ser diferenciados através da dosagem do sódio sérico, sódio urinário e AVP plasmática.

Considerando que, no presente estudo, 90% dos pacientes apresentaram SPS, sendo que 46,7% dos pacientes apresentaram SPS associada ao DI (que não ocorreu de forma isolada nestes pacientes), podemos atribuir a poliúria a essas síndromes.

5.4-AVP PLASMÁTICA

Os valores médios de AVP plasmática mostraram-se aumentados no primeiro dia pós-operatório, sem diferenças estatisticamente significativas com relação ao tempo ($p = 0,9219$) e aos grupos ($p = 0,6082$).

As alterações nas dosagens da AVP plasmática observadas no pós-operatório foram aumento e queda das mesmas, caracterizando a SIADH e o DI respectivamente.

5.4.1-Níveis de AVP plasmática aumentados (>5,0pg/mL)

A elevação da AVP plasmática foi observada no pós-operatório imediato e na fase inicial da HSA, em acordo com relatos de vários autores.

CHUNG et al. (1986), em um estudo prospectivo com 1088 pacientes que desenvolveram hiponatremia no pós-operatório de diversos tipos de cirurgias, avaliaram a AVP plasmática em 15 destes e observaram que todos apresentaram aumento não osmótico dos níveis de AVP.

NELSON et al. (1984), em um modelo experimental de HSA em nove macacos, observaram natriurese entre os dias 4 e 5, seguindo-se de hiponatremia, além de aumento dos níveis de AVP plasmática imediatamente após a cirurgia, em

todos os macacos estudados, e aumento maior de AVP no pós-operatório de três macacos submetidos à cirurgia, sem HSA (grupo controle), não associado a natriurese e hiponatremia.

WIJDICKS et al. (1985a) estudaram o balanço de sódio e alterações no volume plasmático em 21 pacientes com HSA, além de AVP plasmática em 14 destes. Observaram um aumento dos níveis de AVP na admissão da maioria dos pacientes (24 a 48 horas de HSA), redução do volume plasmático em 11 deles, acompanhada de balanço de sódio negativo e hiponatremia em seis pacientes, seguido de recuperação rápida dos níveis de AVP ainda na primeira semana de HSA. Esses achados sugerem SPS, e o aumento da AVP deve ser secundário ao aumento súbito da PIC ou ao início da dor na HSA.

ISOTANI et al. (1994) estudaram 20 pacientes com HSA e observaram aumento da AVP plasmática imediatamente após a HSA, mas não observaram hiponatremia nesse período. Houve diminuição progressiva da AVP, tornando-se significativamente menor na segunda semana de HSA, quando esses pacientes desenvolveram hiponatremia (entre o sexto e décimo quarto dias após HSA). O aumento da AVP na fase inicial pode sugerir SIADH, porém não foi acompanhada de hiponatremia, afastando essa hipótese.

De acordo com resultados obtidos por CHUNG et al. (1986), NELSON et al. (1984), WIJDICKS et al. (1985a) e ISOTANI et al. (1994), a elevação da AVP plasmática imediatamente após HSA ou cirurgia pode ser atribuída ao estresse cirúrgico, aumento da PIC, uso de medicações como antieméticos, morfina e anticonvulsivantes, dor e/ou perda sangüínea durante a cirurgia, e não à SIADH.

VINGERHOETS e TRIBOLET (1988) estudaram 256 pacientes com traumatismo craniano grave e observaram grande aumento de AVP plasmática, em relação à osmolaridade sérica, durante a primeira semana após o trauma, em 3/6 pacientes que desenvolveram hiponatremia entre o primeiro e terceiro dias após o trauma. Observaram, também, níveis de AVP adequadamente baixos em 3/6 pacientes que apresentaram hiponatremia após o oitavo dia do trauma, sugerindo a presença de SIADH no primeiro caso e SPS no último.

Também QU et al. (1995) estudaram os níveis de AVP na neurohipófise de nove pacientes com AVCI, 11 pacientes com hemorragia intraparenquimatosa (HIP), cinco pacientes com HSA e em um grupo-controle com cinco pacientes normais, tendo observado níveis aumentados de AVP naqueles com AVCI quando comparados ao grupo controle (225,8% maior).

BOUZARTH e SHENKIN (1982) observaram o aumento dos níveis plasmáticos de AVP não associado à redução do volume intravascular em pacientes neurocirúrgicos e consideram que o aumento da secreção de AVP após estresse cirúrgico seja protetor, além de apropriado, uma vez que os mesmos não podem manter a ingestão de água.

OH e CARROLL (1999) sugerem também a participação da AVP na SPS. Segundo esses autores, há aumento dos níveis de AVP tanto na SIADH quanto na SPS. Nesta, a hipovolemia estimula a secreção de AVP de forma fisiologicamente apropriada, apesar do efeito supressivo da hiponatremia sobre a AVP e, naquela, o aumento da AVP acontece de forma inapropriada, já que o volume vascular efetivo encontra-se expandido na mesma.

Neste estudo, foram observados valores aumentados de AVP plasmática em apenas 3/30 pacientes, sendo que em 2/30 pacientes (6,7%) houve aumento da AVP no primeiro dia pós-operatório e em 1/30 pacientes (3,3%), no terceiro dia pós-operatório, não tendo sido observado aumento da AVP plasmática no pré-operatório. Considerando que nenhum destes pacientes apresentou-se hipovolêmico, o que poderia justificar o aumento da AVP, conforme sugerido por OH e CARROLL (1999), pode-se excluir a SPS como causa do aumento da AVP no pós-operatório de nossa casuística. Como o aumento da AVP no pós-operatório pode ter duração de 72 horas, podendo permanecer até o quinto dia pós-operatório, torna-se difícil definir se a causa do aumento da AVP é secundária à SIADH ou à resposta ao estresse cirúrgico.

5.4.2-Níveis de AVP plasmática baixos (<0,5pg/mL)

Foram observados níveis diminuídos de AVP plasmática em 14/30 (46,7%) dos pacientes durante o período pós-operatório (D1- D5), com maior incidência no terceiro dia pós-operatório, quando 8/30 pacientes (26,7%) apresentaram diminuição da AVP, que foi discretamente maior naqueles submetidos a ressecção de tumor cerebral, porém, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,4917$). No pré-operatório, 9/30 pacientes (30%) já apresentavam diminuição dos níveis de AVP, também sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 1,0000$).

A causa mais comum de diminuição da secreção plasmática de AVP em pacientes neurológicos é o *Diabetes Insipidus* e sua incidência, nesses pacientes, é relatada por autores como BALESTRIERI et al. (1982), que observaram incidência de 6,7% nos 135 pacientes submetidos a craniotomia, sendo à maioria por tumor e anomalias vasculares.

WONG et al. (1998) observaram uma incidência de 3,7% nos pacientes em pós- operatório de neurocirurgia por HSA, AVCH e TCE. Em seu estudo, descreveram a presença de DI em 29/792 pacientes submetidos a neurocirurgia, baseado em características clínicas como poliúria, densidade urinária <1010 e hiposmolaridade urinária, não tendo realizado dosagens de AVP plasmática.

Nesta casuística, a incidência de DI (46,7%) foi baseada na presença de poliúria e de níveis reduzidos de AVP plasmática. Esta incidência foi superior à encontrada por BALESTRIERI et al. (1982) e WONG et al. (1986), quando este considera a incidência geral nos pacientes submetidos à neurocirurgia, porém aproxima-se da incidência de DI no grupo de pacientes com HSA (41,4%) e AVCH (37,9%).

Segundo o estudo de WONG et al. (1986), a maior incidência de DI (69%) ocorreu nas primeiras 48 horas de lesão, porém, em nosso estudo, a maior incidência (26,7%) ocorreu no terceiro dia pós-operatório, considerando que não foram realizadas dosagens de AVP no segundo dia.

Neste estudo, a diminuição dos níveis de AVP plasmática não se associou à hipernatremia. Apenas 2/30 pacientes (6,7%) apresentaram hipernatremia, que foi considerada como secundária à excessiva reposição de sódio naqueles que não apresentaram aumento dos níveis de AVP plasmática. Porém, todos os pacientes que apresentaram DI, também apresentaram SPS concomitantemente, podendo-se considerar que a associação dessas síndromes tenha garantido o equilíbrio de sódio sérico e, por isto, estes pacientes não apresentaram hipernatremia.

5.5-SÍNDROMES RELACIONADAS COM AS ALTERAÇÕES HIDROELETROLÍTICAS

Nesta pesquisa, observou-se que, no pós-operatório, 27/30 pacientes (90%) apresentaram Síndrome Perdedora de Sal (SPS), sendo que 13 (43,3%) apresentaram apenas SPS e 14 (46,7%) apresentaram SPS associada ao Diabetes Insipidus (DI); 3/30 pacientes (10%) apresentaram aumento das dosagens de AVP plasmática que pode ser devido à Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio antidiurético (SIADH). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição das síndromes entre os grupos ($p = 0,7737$), o que nos permite analisá-los em um único conjunto.

A incidência da SPS foi maior que a da SIADH entre todos os pacientes, o que está de acordo com os relatos de diversos outros autores que também observaram a prevalência da SPS sobre a SIADH em pacientes neurológicos.

NELSON et al. (1981), estudando o volume plasmático de 12 pacientes neurocirúrgicos com distúrbios intracranianos diversos e que desenvolveram os critérios laboratoriais para a SIADH (hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica e hiperosmolaridade urinária), encontraram volume sanguíneo diminuído em 10/12 pacientes, sugerindo a SPS como causa da hiponatremia e natriurese presentes nesses pacientes. Esses mesmos autores, em 1984, utilizaram um modelo de hemorragia subaracnóidea em macacos a fim de estudar a incidência de hiponatremia e natriurese, além das variações na secreção de AVP e no balanço de

sal e água. Observaram que 7/9 macacos submetidos à HSA apresentaram hiponatremia e natriurese acompanhadas de pequena elevação nos níveis de AVP logo após a cirurgia, o que poderia justificar a hiponatremia e natriurese. No entanto, os animais do grupo controle, que também foram submetidos ao estresse cirúrgico, mas sem a realização de HSA, apresentaram níveis de AVP ainda maiores, porém não tendo sido observadas hiponatremia e natriurese. Essas observações levaram os pesquisadores a considerar a natriurese primária como causa da hiponatremia, e não a SIADH.

SIVAKUMAR et al. (1994), em um estudo envolvendo o estado volêmico de pacientes neurocirúrgicos com hiponatremia e natriurese baseado no volume sanguíneo, PVC e hematócrito, observaram o desenvolvimento de hipovolemia (volume plasmático < 60mL/kg ou PVC < 5cm H₂O) em todos os pacientes hiponatrêmicos de seu estudo, sugerindo que na maioria dos pacientes neurocirúrgicos a hiponatremia é causada pela SPS e não pela SIADH.

WIJDICKS et al. (1985a), em um estudo sobre balanço de sódio e estado volêmico em 21 pacientes após HSA, verificaram que 11 destes apresentaram volume plasmático diminuído em aproximadamente 10%, sendo que 10 deles tiveram balanço de sódio negativo. Essa demonstração de hiponatremia, natriurese e depleção de volume é incompatível com a SIADH. Em um outro estudo no mesmo ano, esses mesmos autores analisaram 134 pacientes após HSA. Dentre esses pacientes, 44 apresentaram hiponatremia e 90 não apresentaram. Dos pacientes com hiponatremia (44), 26 foram tratados com restrição hídrica e 21 deles apresentaram infarto cerebral, enquanto que entre aqueles que não tiveram hiponatremia (90), o infarto cerebral ocorreu em apenas 19 pacientes. A taxa de infarto cerebral, portanto, foi maior em pacientes com hiponatremia do que naqueles com nível sérico normal de sódio. A restrição hídrica para corrigir a hiponatremia, introduzida após a descrição da SIADH em 1967, pode ser potencialmente deletéria em pacientes com HSA, já que a maioria deles apresenta volume plasmático reduzido (SPS), ao contrário do que se pensava anteriormente. Nesses pacientes, a restrição hídrica pode agravar o estado hipovolêmico, levando a

hemoconcentração e alteração na viscosidade do sangue, podendo piorar o vasoespasmó e outros fatores que diminuem a pressão de perfusão cerebral, resultando em isquemia (WIJDICKS et al. 1985 a).

DAMARAJU et al. (1997) estudaram o estado volêmico (através da PVC) em 25 pacientes neurocirúrgicos que apresentavam os critérios clínicos para SIADH (hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica e hiperosmolaridade urinária, com funções adrenal, hepática, tireoidiana e renal normais). Observaram que a maioria dos pacientes (aproximadamente 75%) apresentaram redução do volume plasmático e o restante, volume plasmático normal. Quando esses pacientes foram submetidos à terapia com infusão de líquido e sal, 73% deles apresentaram normalização da hiponatremia em 72 horas do início do tratamento e 11% normalizaram os níveis de sódio sérico nas 24- 48 horas seguintes. A ausência de resposta à reposição de fluido e sal é causada, mais comumente, pelo subtratamento do que pelo erro diagnóstico, sugerindo que a SPS, ao invés da SIADH, seja a causa das alterações eletrolíticas na maioria dos pacientes neurológicos.

VINGERHOETS e TRIBOLET (1988) também mostraram que a SPS pode realmente ser a causa da hiponatremia em pacientes com lesão cerebral grave. No entanto, esse estudo revelou que tais pacientes podem apresentar tanto SIADH como SPS. Foram estudados 256 pacientes com TCE grave, dentre os quais, seis apresentaram hiponatremia, sendo que em três pacientes a hiponatremia permaneceu até três dias após a lesão e, nos outros três, a hiponatremia esteve presente após mais de uma semana. Níveis plasmáticos elevados de AVP foram encontrados somente no primeiro grupo, o que nos leva a crer que a hipersecreção de AVP pode causar hiponatremia, mas a hiponatremia que ocorre após a primeira semana de injúria deve ser causada, provavelmente, pela SPS e não pela SIADH.

A coexistência da DI e SPS observada nestes pacientes, nos dois grupos (nove pacientes no grupo A e cinco no grupo B), também foi descrita por YAMAKI et al. (1992), que estudaram 2 pacientes em pós-operatório de tumor de pituitária e observaram a presença de natriurese e hiponatremia importantes em um paciente do estudo e que desenvolveu DI (perda hídrica > 2,36 mL/kg/h), o que levou os

autores a concluírem que a hiponatremia decorrente da SPS, em doenças intracranianas, pode desenvolver-se em pacientes com DI. Achados semelhantes foram descritos por LAREDO et al. (1996), que observaram no pós-operatório imediato de dois pacientes neurocirúrgicos, hipernatremia resultante de DI, seguida de hiponatremia por perda urinária de sódio, o que é compatível com SPS.

5.6-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TRATAMENTO DAS SÍNDROMES

A SPS e a SIADH são as causas mais comuns de hiponatremia e apresentam características laboratoriais muito semelhantes e estão igualmente associadas a doenças neurológicas, diferindo entre si quanto à volemia que se encontra normal ou aumentada na SIADH e reduzida na SPS (NELSON et al., 1981; NELSON et al., 1984; WIJDICKS et al., 1985a; SIVAKUMAR et al., 1994; DAMARAJU et al., 1997).

Conforme vários autores sugerem, a hiponatremia em pacientes neurológicos é mais freqüentemente causada pela SPS, na qual a restrição hídrica exacerba a depleção volêmica já existente, levando a um maior risco de infarto cerebral (WIJDICKS et al., 1985b; SIVAKUMAR et al., 1994).

Frente à baixa sensibilidade e especificidade da maioria dos parâmetros clínicos (PVC, peso corporal, alteração da pressão arterial e freqüência cardíaca, redução do turgor e umidade mucosa) e laboratoriais (uréia, creatinina, ácido úrico, hematócrito) em determinar o estado volêmico, bem como a dificuldade de se determinar o balanço hídrico e de sódio, a dosagem da AVP plasmática pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre a SPS e a SIADH. A dosagem de AVP também contribui para o diagnóstico do DI isolado e, principalmente, quando associado à SPS, o que pode dificultar ainda mais o correto diagnóstico das alterações hidroeletrolíticas em pacientes neurológicos.

Sendo o diagnóstico das alterações hidroeletrolíticas essencial para o adequado tratamento, evitando-se complicações neurológicas, como o infarto e edema cerebrais, torna-se essencial o diagnóstico diferencial dessas alterações.

A restrição volêmica é o tratamento mais adequado para a SIADH, porém, pode ser prejudicial para pacientes hipovolêmicos com SPS, conforme observaram WIJDICKS et al. (1985) em 134 pacientes após HSA, dos quais 44 apresentaram hiponatremia. Dos 44 pacientes hiponatrêmicos, 26 foram tratados com restrição hídrica e 21 apresentaram infarto cerebral, enquanto que entre aqueles que não tiveram hiponatremia, o infarto cerebral ocorreu em apenas 19 pacientes. A taxa de infarto cerebral, portanto, foi maior em pacientes com hiponatremia do que em pacientes com nível sérico de sódio normal.

Da mesma forma, a reposição hídrica e salina em pacientes com SIADH pode piorar a hiponatremia e levar a edema cerebral, piorando o estado neurológico.

O uso indiscriminado de DDAVP em pacientes sem o diagnóstico de DI pode piorar a hiponatremia devido à retenção hídrica, piorando também seu estado neurológico.

Neste estudo, observou-se que dos 30 pacientes, um (paciente 7B) evoluiu com infarto cerebral extenso, diagnosticado por CT crânio, no pós-operatório. Este paciente apresentou poliúria, desde o primeiro dia pós-operatório, com aumento progressivo do volume urinário até o terceiro dia pós-operatório, quando chegou a urinar 8000 mL nas 12h noturnas, associada a PVC baixa (2mmHg), balanço hídrico acumulado negativo de 6780mL no final do quinto dia e natriurese importante, chegando a ser sete vezes maior que o normal, durante todos os dias do pós-operatório. A AVP apresentou nível abaixo do normal (0,3pg/mL), de forma isolada, no terceiro dia pós-operatório, normalizando-se posteriormente. Não houve alterações do sódio sérico no pós-operatório. Este paciente foi tratado, empiricamente, com DDAVP (desmopressina) no segundo, terceiro e quinto dias pós-operatório e evoluiu com infarto cerebral extenso. Esses dados sugerem que o paciente em questão apresentou SPS importante em todos os dias do pós-operatório e DI associado no terceiro dia pós-operatório e que não foi tratado adequadamente com reposição salina e volêmica. Ainda, o uso empírico de DDAVP de forma prolongada, pode ter contribuído para a piora neurológica e evolução para o infarto cerebral.

Portanto, o adequado tratamento das alterações hidroeletrólíticas, através de um diagnóstico correto, deve ser empregado em cada uma destas patologias: uso de desmopressina (DDAVP) para DI, restrição de fluido na SIADH e reposição de sódio e volume na SPS, podendo-se, assim, evitar acontecimentos como o ocorrido com o paciente descrito anteriormente e os relatados por WIJDICKS et al. (1985b) em 21 dos 26 pacientes hiponatrêmicos tratados com restrição de fluido que evoluíram com infarto cerebral, uma vez que a causa desse distúrbio hidroeletrólítico não era a SIADH, mas sim uma perda excessiva de sódio renal (SPS).

5.7-CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos das alterações do controle hidroeletrólítico e das síndromes responsáveis por estes distúrbios encontrados na literatura são, na maioria das vezes, relatos de casos e estudos retrospectivos. Esses estudos envolvem populações pequenas e diversas, que analisam poucos parâmetros, com diferentes métodos de análise, havendo poucos estudos com grupo controle, que resultam em conclusões diferentes e contraditórias. Nesses estudos, geralmente o diagnóstico diferencial da SPS e SIADH baseia-se na volemia, determinada através de métodos indiretos e comprovadamente insuficientes, sem estudos comparativos entre as mesmas. Também, na maioria dos estudos referentes à SPS em grupo de pacientes, comentam-se exemplos, mas não os valores do conjunto.

No presente estudo, encontramos dificuldade no controle do balanço hídrico nos pacientes com ingestão espontânea de líquidos, o que poderia ter fornecido dados adicionais, principalmente para os pacientes que apresentaram SPS associada ao DI, que justificassem a associação dessas síndromes. Como os pacientes com SPS são hipovolêmicos e a volemia é o estímulo mais potente para a secreção de AVP, esta deveria encontrar-se elevada. Neste estudo, o estímulo osmótico prevaleceu sobre a volemia, levando à queda da AVP em pacientes com SPS. Permanece a dúvida se a diminuição da AVP associada à SPS pode ser considerada como mecanismo compensatório e protetor, já que a redução da AVP

aumenta a excreção renal de água livre elevando eletrólitos e a osmolaridade plasmáticos que mantinham-se reduzidos. Esse mecanismo compensatório poderá aumentar ainda mais a perda volêmica que pode ser prejudicial para esses pacientes. Talvez, esta perda volêmica seja, realmente, compensatória e protetora, na tentativa de diminuir o edema cerebral e hipertensão intracraniana. Nesse caso, um fator natriurético cerebral pode estar envolvido na fisiopatologia da SPS, conforme sugerido por alguns autores (JUUL et al.,1990; HARRIGAN, 2001; TOMIDA et al., 1998). Não há relato de grandes estudos na literatura envolvendo a SPS isolada ou associada ao DI, bem como da participação da pressão intracraniana (PIC) no desequilíbrio hidroeletrólítico das síndromes envolvidas. Infelizmente, neste estudo, a PIC também não foi monitorizada.

Portanto, estudos adicionais são necessários para melhores esclarecimentos, como, por exemplo, sobre a associação da Síndrome Perdedora de Sal com o *Diabetes Insipidus*, influência da pressão intracraniana no controle hidroeletrólítico, real papel do fator natriurético atrial e a possível existência de um fator natriurético cerebral envolvido na fisiopatologia da Síndrome Perdedora de Sal.



**6-
CONCLUSÕES**

6.1-O diagnóstico diferencial entre as síndromes responsáveis pelas alterações do sódio (Síndrome Perdedora de Sal, Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético e *Diabetes Insípida*) pode ser estabelecido com base em dados clínicos e laboratoriais no pós-operatório de neurocirurgia.

6.2-A Síndrome Perdedora de Sal foi a síndrome mais frequentemente encontrada, com incidência de 90%, e esteve associada com grande frequência ao Diabetes Insípida (46,7%), que não foi encontrado de forma isolada. A Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético foi a síndrome menos frequentemente encontrada (10%), podendo tratar-se apenas de resposta ao estresse cirúrgico, aumento da pressão intracraniana, dor, perda sangüínea no intra-operatório, etc. A incidência das três síndromes não foi diferente entre os dois grupos estudados (ressecção de tumor cerebral e clipagem de aneurisma de artéria cerebral).

6.3-A hiponatremia foi o distúrbio do sódio mais freqüente, com incidência de 63,3%. A natriurese foi extremamente freqüente (93,3%) nestes pacientes. Concomitantemente, a osmolaridade sérica manteve-se diminuída nestes pacientes, sem alterações significativas da osmolaridade urinária. Não houve diferença estatisticamente significativa, com relação a estes parâmetros, entre os dois grupos.

6.4-A presença de poliúria foi extremamente freqüente, tendo sido documentada em todos os pacientes em, pelo menos, um dos dias do pós-operatório.

6.5-Os níveis plasmáticos de AVP estiveram mais freqüentemente dentro da faixa da normalidade ou abaixo dela, na maioria dos pacientes, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém, devido a dificuldade de controle do balanço hidroeletrolítico, e especialmente pela não mensuração da volemia real, a presença de níveis elevados de AVP foi útil na diferenciação do diagnóstico diferencial entre a Síndrome Perdedora de Sal e a Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético.

6.6-Hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica, poliúria, bem como níveis reduzidos de AVP plasmática foram encontrados desde o pré-operatório e podem

sugerir que a patologia de base destes pacientes (tumor ou HSA) seja a responsável por essas alterações, provavelmente em decorrência de aumento de pressão intracraniana.

6.7-A partir dos resultados aqui encontrados, fica claro que a Síndrome Perdedora de Sal é uma patologia bastante incidente quando comparada a outras causas de hiponatremia em pacientes de neurocirurgia. A Síndrome Perdedora de Sal pode estar associada ao *Diabetes Insípidus*, provavelmente, como forma de compensação hidroeletrolítica, o que torna mais difícil o diagnóstico diferencial destas síndromes.



AL MUFTI, H.; ARIEFF, A.I. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome combined cerebral and distal tubular lesion. **Am J Med**, 77:740-6, 1984.

ANDREOLI, T.E. The polyuric syndromes. **Nephrol Dial Transplant**, 16:10-2, 2001.

ANDREOLI, T.E. Water: normal balance, hyponatremia and hypernatremia. **Renal Failure**, 22: 711-35, 2000.

BALESTRIERI, F.J.; CHERNOW, B.; RAINEY, T.G. Postcraniotomy Diabetes Insipidus: Who's at risk? **Crit Care Med**, 10:108-10, 1982.

BARTTER, F.C.; SCHWARTZ, W.B. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. **Am J Med**, 42: 790-806, 1967.

BACIC, A.; GLUNCIC, I.; BACIC, V. Disturbances in plasma sodium in patients with war head injuries. **Military Medicine**, 164:214-7, 1999.

BOUZARTH, W.F.; SHENKIN, H.A. Is "cerebral hyponatraemia" iatrogenic? **The Lancet**, 1061-2, 1982.

CAPONE-NETO, A.; JANISZEWSKI, M. Distúrbios do sódio nos pacientes neurológicos graves. In: KNOBEL, E. - **Neurologia**, 1ª ed. São Paulo: 2002. p.155-68.

CHANG, L.R.; CHEN, C.F.; CHAI, C.Y. The effect of head injury on antidiuretic hormone synthesis and release in rats. **Arch Int Physiol Biochem**, 80:679-84, 1978.

CHUNG, H.M.; KLUGE, R.; SCHRIER, R. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. **Am J Med**, 83:905-8, 1987.

CHUNG, H.M.; KLUGE, R.; SCHRIER, R.W.; ANDERSON, R.J. Postoperative hyponatremia - A prospective study. **Arch Intern Med**, 146:333-6, 1986.

CINTRA, E.A. **Comportamento da Arginina- Vasopressina na Lesão Cerebral Grave e Morte Encefálica: Importância Fisiológica na Manutenção do Potencial Doador**. Campinas, 2001. (Tese de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas)

- COCHRANE, J.P.S.; FORSLING, M.L.; GOW, N.M.; LE QUESNE, L.P. Arginine-vasopressin release following operations. **Br J Surg**, 68:209-13, 1981.
- COENRAAD, M.J.; MEINDERS, A.E.; TAAL, J.C.;BOLK, J.H. Hyponatremia in intracranial disorders. **The Netherlands Journal of Medicine**, 58:123-7, 2001.
- CORREA, M.L.C.; CUNHA NETO, M.C. *Diabetes Insipidus e Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético*. In: STÁVALE, M.A. - **Bases da Terapia Intensiva Neurológica**. 1ª ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora, 1996. p.563-89.
- CORT, J.H. Cerebral Salt Wasting. **Lancet**, 1: 752-54, 1954.
- DAMARAJU, S.C.; RAJSHEKHAR, V.; CHANDY, M.J. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. **Neurosurgery**, 40:312-7, 1997.
- DIRINGER, M.; LANDENSON, P.W.; BOREL, C.; HART, G.K.; KIRSCH, J.R.; HANLEY, D.F. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. **Arch Neurol**, 46:928-30, 1989.
- DIRINGER, M.N.; WU, K.C.; VERBALIS, J.G.; HANLEY, D.F. Hypervolemic therapy prevents volume contractions but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. **Ann Neurol**, 31:543-50, 1992.
- FLEISS, J. L. **Statistical methods for rates and proportions**. Nova Iorque: John Wiley & Sons Inc, 1981.
- GASTON, O.D.L.; JORGE, M. Perda Cerebral de Sal mais siglo de um síndrome no bien definido. **Medicina**, 61:890-94,2001.
- GOWRISHANKAR, S.H.L; MALLIE, J.P; OH, M.S.; HALPERINS, M.L. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. **Clinical Nephrology**, 50:352-60, 1998
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

- HARRIGAN, M.R. Cerebral Salt Wasting Syndrome. **Crit Care Clin**, 17:125-35, 2001.
- HASAN, D.; WIJDICKS, E.F.M. ; VERMEULEN, M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. **Ann Neurol**, 27:106-8, 1990.
- HASLAM, R.J.; ROSSON, G.M. Agregation of human blood platelets by vasopressin. **Am J Physiol**, 223:958-67, 1972.
- HOLMES, C.L.; PATEL, B.M.; RUSSELL, J.A.; WALLEY, K.R. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. **Chest**, 120:989-1002, 2001.
- ISOTANI, E.; SUZUKI, R.; TOMITA, K.; HOKARI, M.; MONMA, S.; MARUMO, F.; Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, 25: 2198-203, 1994.
- JACKSON, E.K. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G.- **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 9th ed, New York: Mc Graw Hill, 1996. p.715-31.
- JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. **Lancet**, 1:480-4, 1975.
- JOYNT, R.J.; FEIBEL, J.H.; SLADECK, C.M. Antidiuretic hormone levels in stroke patients. **Ann Neurol**, 9:182-4, 1981.
- JUUL, R.; EDVINSSON, L.; ELMAN, R.; FREDERIKSEN, T.A.; UNSGARD, G.; GISVOLD, S.E. Atrial Natriuretic Peptide- L1 following subarachnoid haemorrhage in man. **Acta Neurochir**, 106:18-23, 1990.
- KAMOI, K.; TOYAMA, M.; TAKAGI, M.; KOIZUMI, T.; NIISHIYAMA, K.; TAKAHASHI, K. Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. **Endocr J**, 46:269-77, 1999.

- KAPLAN, S.L.; FEIGIN, R.D. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone in children with bacterial meningitis. **J Pediatr**, 92:758-61, 1978.
- KRÖLL, M.; JUHLER, M.; LINDHOLM, J. Hyponatraemia in acute brain disease. **J Inter Med**, 232:291-7, 1992.
- KUROKAWA, Y.; UEDE, T.; ISHIGURO, M. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. **Surg Neurol**, 46:500-8, 1996.
- LANDOLT, A.M.; YASARGIL, M.G.; KRAYENBUHL, H. Disturbances of serum electrolytes after surgery of intracranial arterial aneurysms. **J Neurosurg**, 37:210-8, 1972.
- LAREDO, S.; YUEN, K.; SONNENBERG, B.; HALPERIN, M.L. Coexistence of Central *Diabetes Insipidus* and Salt Wasting: the difficulties in diagnosis, changes in natremia and treatment. **J Am Soc Nephrology**, 7:2527-32, 1996.
- MAESAKA, J.K.; GUPTA, S.; FISHBANE, S. Cerebral Salt- Wasting Syndrome: Does it exist? **Nephron**, 82:100-9, 1999.
- MATHER, H.M.; JENKINS, J.S. Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid haemorrhage. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, 44:216-9, 1981.
- MATTHEWS, J.N.S.; ALTMAN, D.G.; CAMPBELL, P.R. Analysis of serial measurements in medical research. **B M J**, 300:230-5, 1990.
- MILLER, M. Syndrome of excess antidiuretic hormone release. **Crit Care Clin**, 17:11-23, 2001.
- MOREIRA, A.C. "Radioimunoensaio da vasopressina: montagem e padronização". **Arq Bras Endocrinol Metab**, 39:54, 1995.
- MUSCH, W.; THIMPONT, J.; VANDERVELDE, D. Combined fractional excretion of sodium and ureia better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. **Am J Med**, 99:348-54, 1995.

NELSON, P.B., SEIF, S., GUTAI, J., ROBINSON, A.G. Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. **J Neurosurg**, 60:233-7, 1984.

NELSON, P.B.; SEIF, S.M.; MARRON, J.C.; ROBINSON, A.G. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate of antidiuretic hormone (SIADH). **J Neurosurg**, 55:938-41, 1981.

OH, M.S.; CARROLL, H.J. Cerebral Salt- Wasting Syndrome. We need better proof of its existence. **Nephron**, 82:110-4, 1999.

OSTER, J.R.; PEREZ, G.O.; LARIOS, O.; EMERY, W.E.; BOURGIGNIE, J.J. Cerebral salt wasting in a man with carcinomatous meningitis. **Arch Intern Med**, 143:2187-8, 1983.

PALM, C.; REIMANN, D.; GROSS, P. Hyponatremia with comments on hypernatremia. **Ther Umsch**, 57(6):400-7, 2000 (Abstract).

PALMER, B.F. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion *versus* cerebral salt wasting. **Nephrol Dial Transplant**, 15:262-8, 2000.

PETERS, J.P.; WELT, L.G.; SIMS, E.A.H.; ORLOFF, J.; NEEDHAM, J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. **Trans Assoc Am Physicians**, 63:57-64, 1950.

QU, F.; HE, X.; LU, W.; WANG, Y. Neurohypophyseal AVP concentrations in stroke patients. **Chin Med J**, 108:259-61, 1995.

REEDER, R.F.; HARBAUGH, R.E. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. **J Neurosurg**, 70:201-6, 1989.

REID, I.A.; SCHWARTZ, I. Role of vasopressin in the control of blood pressure. In: MARTINI, F. & GANONG, W.F., ed. **Frontiers in neuroendocrinology**. New York: Raven Press, 1984. p.171-97.

ROBERTSON, G.L.; MAHR, E.A.; ATHAR, S.; SINHA, T. Development and clinical application of a new method for radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. **J Clin Invest**, 52:2340-52, 1973.

SABORIO, P.; TIPTON, G.A.; CHAN, J.C.M. *Diabetes Insipidus*. **Pediatrics in Review**, 21:122-9, 2000.

SAKARCAN, A.; BOCCHINI, J. JR. The role of fludrocortisone in a child with cerebral salt wasting. **Pediatr Nephrol**, 12:769-71, 1998.

SANE, T.; RANTAKARI, K.; PORANEN, A. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, 79:135-8, 1994.

SANTOS, B.F.C.; ANDREI, A.M.; RODRIGUES, M.J. Distúrbios na concentração plasmática de sódio. In: Knobel, E. **Condutas no paciente grave**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.447-58.

SCHRIER, R.N.; BERL, T.; ANDERSEN, R.J. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. **Am J Physiol**, 236:321-32, 1979.

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. **Am J Med**, 23:529-42, 1957.

SECKL, J.R.; DUNGER, D.B; LIGHTMAN, S.L. Neurohypophyseal function during early postoperative *Diabetes Insipidus*. **Brain**, 110:737-46, 1987.

SIVAKUMAR, V.; RAJSHEKHAR, V.; CHANDY, M.J. Management of Neurosurgical Patients with Hyponatremia and Natriuresis. **Neurosurgery**, 34:269-74, 1994.

SHARE, L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, 68: 1248-84, 1988.

SHIBATA, S.; MORI, K.; TERAMOTO, S. *Diabetes Insipidus* after surgery of intracranial arterial aneurysms. **No Shinkei Geka**, 6:795-801, 1978.

SHUCART, W.A.; JACKSON, I. Management of *Diabetes Insipidus* in neurosurgical patients. **J Neurosurg**, 44:65-71, 1976.

SNYDER, H.M.; NOLAND, T.D.; BREYER, M.D. cAMP- dependent protein- kinase mediate hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. **Am J Physiol**, 263:147-53, 1992.

SORIANO, G.F. Hiponatremias em neurocirurgia. In: STÁVALE, M.A. **Bases da Terapia Intensiva Neurológica**. 1ª ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora, 1996. p.591-603.

STRICKER, E.M.; VERBALIS, J.G. Water intake and body fluids. In: ZIGMOND, M.J.; BLOOM, F.E.; LANDES, S.C.; ROBERTS, J.L.; SQUIRE, L.R. **Fundamental Neuroscience**, Academic Press, 1999. p.1111-25.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet**, II:81-4, 1974.

TOMIDA, M.; MURAKI, M.; UEMURA, K.; YAMASAKI, K. Plasma concentration of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, 29(8):1584-7, 1998.

UYGUN, M.A.; ÖZKAL, E.; ACAR, O.; ERONGUN, U. Cerebral salt wasting syndrome. **Neurosurg Rev**, 19:193-6, 1996.

VERNEY, E.B. Croonian Lecture: The antidiuretic hormone and factors which determine its release. **Proc R Soc Lond**, 135:25-106, 1947.

VINGERHOETS, F.; TRIBOLET, N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "Cerebral salt wasting syndrome". **Acta Neurochir**, 91:50-4, 1988.

WEINAND, M.E.; O'BOYNICK, P.L.; GOETZ, K.L. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. **Neurosurgery**, 25:781-5, 1989.

WELT, L.G.; ORLOFF, J. The effects of an increase in plasma volume on the metabolism and excretion of water and electrolytes by normal subjects. **J Clin Invest**, 30:751, 1951.

WELT, L.G., SELDIN, D.W., NELSON, W.P., GERMAN, W.J., PETERS, J.P. Role of the central nervous system in metabolism of eletrolytes and water. **Arch Intern Med**, 90:355-78, 1952.

WIJDICKS, E.F.M.; VERMEULEN, M.; HAAF, J.A.TEN; HIJDRA, A.; BAKKER, W.H.; GIJN, J.VAN Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. **Ann Neurol**, 18:211-6, 1985a.

WIJDICKS, E.F.M.; VERMEULEN, M.; HIJDRA, A.; GIJN, J.VAN Hyponatremia and cerebral infarction aneurysms. Is fluid restriction harmful? **Ann Neurol**, 17:137-40, 1985b.

WONG, M.F.M.; CHIN, N.M.; LEW, T.W.K. *Diabetes Insipidus* in neurosurgical patients. **Ann Acad Med Singapore**, 27:340-3, 1998.

YAMAKI, T.; TANO-OKA, A.; TAKAHASHI, A.; IMAIZUMI, T.; SUETAKE, K.; HASHI, K. Cerebral Salt Wasting distinct from Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. **Acta Neurochir**, 115:156-62, 1992.



8-ANEXOS

ANEXO 1

VALORES DE REFERÊNCIA E UNIDADES DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NAS TABELAS ABAIXO

PARÂMETROS	VALORES DE REFERÊNCIA
Volume urinário	525- 1050ml/12h
Balanço hídrico	0ml
Sódio sérico	135-146mEq/L
Osmolaridade sérica	275- 295mOsm/Kg H ₂ O
AVP plasmática	0,5- 5,0pg/ml
Sódio urinário	20- 110mEq/12h
Osmolaridade urinária	300- 900mOsm/Kg H ₂ O

ANEXO 2

TABELAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES DO GRUPO A

Paciente A1

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	142	283	0,8	900	154	591
D1	+ 100	133	278	27,5	800	-	536
D2	- 1700	137	275	-	1610	222	460
D3	+ 750	138	275	-	950	191	596
D4	+ 800	138	259	1,1	940	91	362
D5	+ 600	140	261	2	1700	98	208

Paciente A2

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	135	280	0,4	900	43	283
D1	+ 570	139	268	0,9	1800	169	516
D2	- 1300	138	269	-	2650	332	365
D3	+ 360	139	274	0,5	1800	193	347
D4	- 200	138	271	-	1700	82	387
D5	-	137	272	0,7	2000	368	386

Paciente A3

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	137	271	0,15	1500	103	290
D1	+ 1400	141	266	0,7	980	13	318
D2	- 2400	141	261	-	1850	203	296
D3	- 2400	138	230	0,5	1000	128	295
D4	-	140	261	-	900	95	286
D5	+ 800	138	278	0,4	550	60	336

Paciente A4

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	140	264	0,7	-	9	573
D1	- 570	139	265	2,4	2160	265	456
D2	+ 100	138	264	-	1350	94	327
D3	- 1800	130	272	0,4	3100	449	320
D4	- 1000	139	256	-	800	202	589
D5	-200	137	258	0,4	1000	226	712

Paciente A5

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	139	261	0,8	-	16	601
D1	+ 190	141	272	< 0,15	3000	213	270
D2	- 300	141	282	-	1600	141	234

D3	-	139	281	0,7	-	-	384
----	---	-----	-----	-----	---	---	-----

Paciente A6

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	136	280	1,2	1260	136	331
D1	+ 1100	136	285	< 0,15	1600	136	556
D2	- 700	129	279	-	4720	552	302
D3	+ 30	138	271	< 0,15	3400	109	260
D4	-	141	284	-	2800	322	410
D5	-	135	273	0,6	-	-	-

Paciente A7

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	136	287	0,5	-	-	-
D1	+ 3060	148	313	0,7	3800	117	300
D2	- 1025	145	303	-	2500	180	242
D3	- 1540	146	303	1,2	2100	78	424

Paciente A8

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	140	257	0,5	-	33	548
D1	+ 2140	133	251	0,9	1400	266	600

D2	- 1350	135	246	-	3520	376	246
D3	- 2694	138	255	0,5	870	113	442
D4	- 1554	137	258	-	1000	123	480
D5	- 2383	135	257	<0,15	1700	161	396

Paciente A9

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	139	262	0,7	350	7,2	-
D1	- 750	133	247	1,3	1400	284	660
D2	+ 1430	132	252	-	1560	212	337
D3	+ 1100	132	250	-	750	156	600
D4	-	-	253	-	560	45	560

Paciente A10

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	134	283	0,5	-	-	-
D1	+ 440	135	285	2,6	2160	287	410
D2	- 1690	133	255	-	1800	236	333
D3	- 920	131	252	1,9	1300	186	413
D4	+ 1225	129	253	-	2030	302	390
D5	- 1110	127	270	2,2	2100	188	288

Paciente A11

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
-----	-----------------	--------------	-----------------------	----------------	---------------------	----------------	-------------------------

a							
D0	- 503	131	251	0,15	2550	292	400
D1	+ 1512	130	277	1,3	4000	672	439
D2	+ 485	128	268	-	3250	462	400
D3	- 120	129	270	0,8	2800	-	-
D4	- 2180	129	274	-	3500	525	398
D5	- 590	126	274	0,7	3100	375	356

Paciente A12

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
a							
D0	-	140	287	1,2	380	70	380
D1	+ 1900	137	287	0,6	1000	-	-
D2	- 2100	137	290	-	2700	111	220
D3	- 1700	139	291	1,1	2100	163	260
D4	- 1200	136	-	-	1740	172	310

Paciente A13

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
a							
D0	-	135	284	0,15	1150	113	435
D1	+ 1050	142	298	0,4	2880	78	252
D2	- 3500	135	277	-	3500	504	331
D3	- 2800	131	270	0,15	2100	291	497
D4	-	127	269	0,8	300	42	561

Paciente A14

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinária	Osmolaridad e urinária
D0	-	137	289	0,2	680	44	420
D1	+ 530	132	281	0,7	800	-	-
D2	+ 1430	132	268	-	2300	331	515
D3	- 655	131	270	0,5	3200	422	467
D4	+ 576	148	345	-	3200	118	275
D5	+ 1530	145	310	0,7	1950	162	313

Paciente A15

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	132	282	1	550	73	580
D1	- 1580	132	284	0,3	3000	216	616
D2	- 600	133	248	-	2000	252	540
D3	-	134	245	1	1440	194	637
D4	-	134	310	-	1040	117	720
D5	-	133	300	0,5	860	111	821

Paciente A16

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	137	278	0,6	-	-	-
D1	+ 510	134	272	0,4	2300	324	396
D2	- 2630	-	-	-	2000	212	271

D3	- 1300	135	268	0,2	2650	143	511
D4	-	135	268	-	2000	112	230
D5	-	136	268	0,3	1400	49	180

Paciente A17

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	136	276	0,15	1200	-	-
D1	+ 230	137	270	0,15	750	69	504
D2	+ 500	135	274	-	1300	89	319
D3	-	-	271	<0,15	1500	130	366
D4	-	138	288	-	1600	-	-

Paciente A18

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	134	283	1,5	900	104	483
D1	- 170	133	281	0,75	1700	225	531
D2	- 3210	135	280	-	3320	338	347
D3	- 1750	132	285	1,4	1700	150	395
D4	- 950	135	281	-	2100	237	471

Paciente A19

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridade e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridade e urinária
D0	-	137	278	1,4	1300	127	449
D1	+ 3150	136	275	1,7	1200	122	375

D2	- 1660	138	275	-	3280	564	394
D3	-	137	278	1,3	1775	58	342
D4	-	137	275	-	1520	127	337
D5	-	135	273	1,4	900	137	723

TABELAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES DO GRUPO B

Paciente B1

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	138	282	1,1	320	56	844
D1	+ 1080	139	280	0,9	1440	78	252
D2	- 1010	142	286	-	3000	303	289
D3	- 3850	142	269	0,9	2860	380	326
D4	- 2650	138	272	-	1900	221	340
D5	- 2350	138	266	0,7	1050	156	415

Paciente B2

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	0	135	267	1,6	600	89	414
D1	+ 910	136	273	1,2	1250	138	394
D2	- 250	135	272	-	2700	199	236
D3	+ 900	134	268	1,2	1600	27	153
D4	+ 1600	132	264	-	800	152	516
D5	+ 900	138	280	0,9	1080	173	422

Paciente B3

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	135	248	0,15	1800	273	406
D1	+ 830	138	256	2,4	2040	263	389
D2	+ 2990	137	258	-	2700	186	314
D3	- 1300	138	257	0,4	3600	197	194
D4	- 1450	137	278	-	2050	126	276
D5	- 2850	138	286	0,6	2000	-	-

Paciente B4

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	- 1450	128	252	1,1	1950	43	271
D1	+ 1650	133	296	1,3	750	-	305
D2	+ 2095	136	-	-	1100	15	416
D3	+ 1550	139	294	8,2	1200	37	423
D4	+ 440	135	303	-	1700	-	528

Paciente B5

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	133	252	0,5	2400	475	444
D1	+ 160	131	247	0,6	1900	387	533
D2	- 1410	137	250	-	2200	174	253
D3	- 1050	135	248	<0,15	1100	98	281
D4	- 700	-	254	-	1120	200	460
D5	-	139	260	0,7	430	110	610

Paciente B6

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	+ 150	129	269	1,1	2000	25	691
D1	+ 660	139	-	8,5	1100	107	520
D2	+ 942	136	281	-	1800	-	-
D3	- 3945	140	292	2	4500	-	265
D4	- 4500	137	286	-	4000	-	371
D5	- 960	133	290	0,5	3000	-	374

Paciente B7

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	132	276	0,5	900	110	386
D1	+ 250	139	280	0,8	2720	416	398
D2	- 1150	137	275	-	4300	629	301
D3	- 1100	140	285	0,3	8000	-	370
D4	- 2440	140	288	-	5150	479	276
D5	- 2340	141	279	0,5	6500	792	365

Paciente B8

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	137	267	0,4	1600	275	428
D1	- 870	131	269	0,8	2000	361	556
D2	- 2905	135	-	-	2000	316	415
D3	- 850	139	273	0,6	1600	169	380
D4	-	139	-	-	920	205	666
D5	-	135	271	0,15	1880	440	608

Paciente B9

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	140	292	<0,15	420	40	-
D1	- 1270	139	294	0,4	2400	240	288
D2	+ 250	143	293	-	1770	-	-
D3	-	138	296	0,6	1000	20	796
D4	-	136	300	-	1170	207	472
D5	-	138	295	0,6	1100	146	496

Paciente B10

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	129	270	1,8	300	25	636
D1	+ 3385	132	275	2,5	2800	367	367
D2	+ 1555	134	277	-	1400	70	221
D3	+ 380	132	266	1,8	1620	252	265
D4	- 2300	126	296	-	2750	236	242

Paciente B11

Dia	Balanço hídrico	Sódio sérico	Osmolaridad e sérica	AVP plasmática	Volume urinário 12h	Sódio urinário	Osmolaridad e urinária
D0	-	128	272	1,1	1700	375	710
D1	- 770	137	268	1,7	4600	358	258
D2	- 110	136	281	-	2060	245	389
D3	-	134	280	1,2	2070	227	324
D4	-	-	-	-	1900	233	363

ANEXO 3

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (ECG)

Abertura ocular	Espontânea	4
	Ordem verbal	3
	Dor	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta motora	Obedece comando verbal	6
	Localiza dor	5
	Flexão normal (inespecífica)	4
	Decorticação	3
	Extensão à dor (descerebração)	2
	Sem resposta	1
TOTAL		15

TEASDALE e JENNETT (1974), corrigida posteriormente por JENNETT et al. (1975).

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Projeto de Pesquisa: “Alterações no controle do equilíbrio hidroeletrólítico em pacientes neurológicos”.

Responsáveis pelo projeto: Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto

Profa. Dra. Desanka Dragosavac

Esta é uma proposta para que o seu familiar participe de um projeto de pesquisa que será desenvolvido nesta UTI HC-UNICAMP, cujos detalhes lhe serão fornecidos a seguir.

Justificativa da pesquisa

Indivíduos que sofreram um trauma de crânio (TCE), um derrame cerebral (AVC), ou cirurgias do Sistema Nervoso Central podem apresentar grande volume urinário com alteração nos níveis de sal no sangue.

Este estudo visa, através da dosagem de volume urinário, sal e algumas substâncias e hormônios no sangue, procurar a razão destas alterações.

Com este conhecimento, o tratamento de seu familiar e dos demais pacientes que serão internados nesta UTI será muito mais adequado e eficaz, proporcionando com certeza uma melhor recuperação.

Serão colhidas do seu familiar amostras de 5 ml de sangue diariamente pela manhã (procedimento já realizado de rotina) e urina de 12 horas noturnas (19-7 h)

começando antes da cirurgia (D0) seguindo-se 5 dias à partir da cirurgia (D1, D2, D3, D4 e D5), sendo que no D0, D1, D3 e D5 também será colhido mais 25ml de sangue para dosagens de hormônios especiais, com o objetivo de controlar o volume urinário e eletrólitos no sangue e na urina para fins de estudo. Sendo o estudo observacional, não há nenhum risco para o seu familiar e as amostras analisadas são amostras de controle de rotina.

Resultados esperados

Seu familiar poderá se beneficiar com o decorrer do estudo, pois dados extras de sua doença serão coletados, e o seu tratamento será o mais adequado.

Outras informações

1. Você tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
2. A sua recusa para que seu familiar participe do estudo não lhe trará qualquer prejuízo, e você estará livre para retirá-lo do estudo a qualquer tempo, estando inteiramente garantida a continuidade de seu tratamento.
3. As informações obtidas pelo estudo, assim como a identidade de seu familiar serão mantidas sobre sigilo, podendo apenas serem utilizadas a fins de pesquisa.
4. Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
5. Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de custo adicional para seu familiar ao participar deste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos deste estudo para mim ou para meu familiar, eu

, Idade _____ anos, RG _____, Endereço

_____, sendo (grau de parentesco) _____ do

paciente _____,

HC _____, idade _____ anos, RG _____,

concordo com o termo presente de consentimento pós informação, datando e assinando abaixo.

Campinas, de de .

Paciente ou responsável

Responsáveis pela pesquisa

Profª. Dra. Desanka Dragosavac

Ana Paula D. Cardoso Gasparotto

Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP

3788-7232 / 3289-3749

ANEXO 5



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.

☎ 0 XX 19 7888936

fax 0 XX 19 7888925

✉ cep@head.fcm.unicamp.br

Campinas, 10 de fevereiro de 2.000

PARECER CONSUBSTANCIADO PESQUISA Nº 142/99

I-IDENTIFICAÇÃO

-TÍTULO: ALTERAÇÕES NO CONTROLE DO EQUILÍBRIO HIDRO-ELETROLÍTICO EM PACIENTES NEUROLÓGICOS.

-PESQUISADOR: Desanka Dragosavac

-INSTITUIÇÃO: UTI/HC/UNICAMP

II-OBJETIVOS

Tem como objetivo descrever a Síndrome perdedora de sal em adultos com TCE, com AVC a pós operatório do SNC, e diferenciá-la da síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) em pacientes com estes mesmos distúrbios, a fim de verificar a incidência de ambas na UTI do HC-UNICAMP.

III-SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo aberto e observacional. Os métodos incluem a utilização de amostras de sangue (coleta de rotina) e urina. Serão estudados 30 pacientes (10 em cada grupo).

IV-COMENTÁRIOS DO RELATOR

O projeto atende a resolução 196/96, sendo que os aspectos éticos foram inseridos no termo de Consentimento livre e esclarecido. Os riscos para o paciente são mínimos.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado os termos do Consentimento Livre e Esclarecido, O Consentimento Informado Adicional para Mulheres com Potencial de Ingravidar, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - DATA DA REUNIÃO

A ser homologado na 1ª Reunião Ordinária do CEP em 15 de fevereiro de 2000.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
1ª SECRETÁRIA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP